

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 535**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/685** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03766336 .6**  
96 Fecha de presentación: **29.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1545553**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **USO DE ALQUILFOSFOCOLINAS EN COMBINACIÓN CON MEDICAMENTOS ANTITUMORALES.**

30 Prioridad:  
**30.07.2002 US 399615 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2011**

73 Titular/es:  
**ETERNA ZENTARIS GMBH  
WEISMÜLLERSTRASSE 50  
60314 FRANKFURT AM MAIN, DE**

72 Inventor/es:  
**ENGEL, Jürgen;  
GÜNTHER, Eckhard y  
SINDERMANN, Herbert**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 535 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCION

Uso de alquilfosfocolinas en combinación con medicamentos antitumorales.

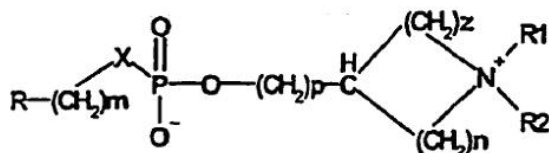
5 Las alquilfosfocolinas son una nueva clase de compuestos orgánicos que muestran numerosas actividades antineoplásicas (M. Lohmeyer y R. Bittman; Antitumor ether lipids and alkylphosphocholines, DOF, 19 (11), 1021-1037 (1994)). En este caso la acción de las alquilfosfocolinas puede basarse en distintos mecanismos moleculares y bioquímicos, que en parte tienen lugar al nivel de la membrana plasmática. Es bien conocida la influencia de las alquilfosfocolinas sobre el metabolismo del inositol, la interacción con fosfolipasas o la inhibición de la proteína-cinasa B, y por consiguiente una influencia general sobre la transducción de señales en la célula a través de esta clase de sustancias (K. Maly, F. Überall, C. Schubert, E. Kindler, J. Stekar, H. Brachwitz y H. H. Grunicke, Interference of new alkylphospholipid analogues with mitogenic signal transduction, Anti-Cancer Drug Design, 10, 411-425 (1995)). Así, la alquilfosfocolina perifosina presenta propiedades inhibitorias del crecimiento frente a distintas líneas celulares de melanoma, cáncer del sistema nervioso central, de pulmón, de próstata y de mama, con una  $CI_{50}$  en el intervalo de 0,2 - 20  $\mu$ M (P. Hilgard, T. Klenner, J. Stekar, G. Nössner, B. Kutscher y J. Engel; D-21266, a New Heterocyclic Alkylphospholipid with Antitumor Activity, Eur. J. Cancer, 33 (3), 442-446 (1997)). Es conocido, además, que la perifosina bloquea células tumorales en las fases  $G_1$ -S y  $G_2$ -M del ciclo celular (V. Patel, T. Lahusen, T. Sy, E. A. Sausville, J. S. Gutkind y A. M. Senderowicz; Perifosine, a Novel Alkylphospholipid, Induces p21waf1 Expression in Squamous Carcinoma Cells through a p53-independent Pathway, Leading to Loss in Cyclin-dependent Kinase Activity and Cell Cycle Arrest, Cancer Research 62, 1401-1409 (2002)).

Es sabido que el empleo de alquilfosfocolinas antes de la terapia con radiación, o conjuntamente con la misma, conduce a efectos sinérgicos en el tratamiento de tumores (G.A. Ruitter, M. Verheijl, S. F. Zerp y W. J. van Blitterswijk; Alkyl-Lysophospholipids as Anticancer Agents and Enhancers of Radiation-Induced Apoptosis, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 49 (2), 415-420, 2001). Se ha informado, además, de que distintos glicero-3-fosfolípidos, por ejemplo ET-18-OCH<sub>3</sub> en combinación con distintas sustancias que interactúan con el ADN o bien fijadores de tubulina incrementan la actividad antitumoral contra distintas líneas de células tumorales (A. Noseda, M. E. Berens, J. G. White y E. J. Modest; In vitro antiproliferative activity of combinations of ether lipid analogs and DNA-Interactive agents against human tumor cells, Cancer Res., 48 (7), 1788-1791 (1988); P. Principe, H. Coulomb, C. Broquet y P. Braquet; Evaluation of combinations of antineoplastic ether phospholipids and chemotherapeutic drugs, Ant-Cancer Drugs, 3 (6), 577-587 (1992); P. Principe, H. Coulomb, J.-M. Mencia-Huerta, C. Broquet y P. Braquet; Synergistic cytotoxic effect of aza-alkylphospholipids in association with chemotherapeutic drugs, J. Lipid Mediators Cell Signalling, 10 (1-2), 171-173 (1994)).

35 Sorprendentemente, se ha podido demostrar ahora que alquilfosfocolinas lineales de la fórmula general II son adecuadas para ser empleadas, en una combinación de acuerdo con la invención con otros medicamentos, para el tratamiento de enfermedades tumorales benignas y malignas en seres humanos y animales mamíferos. En este caso, los compuestos de la fórmula general II se pueden emplear en una combinación de acuerdo con la invención con sustancias antitumorales. Las sustancias antitumorales son antimetabolitos. Estas sustancias antitumorales pueden estar seleccionadas, aunque sin quedar limitadas a éstos, de metotrexato, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina y citarabina.

Las alquilfosfocolinas de la fórmula general II en las cuales se basa la invención se pueden utilizar en forma de medicamentos listos para el uso.

45 Los compuestos en los cuales se basa la invención se describen mediante la fórmula general II:



Fórmula II

50 en donde, de manera independiente entre sí,

n, m, p, z significan un número entero entre 0 y 4;

X significa O, S, NH;

55 R significa H, un radical alquilo  $C_1$ - $C_{20}$  de cadena lineal o ramificado, que puede estar saturado o bien insaturado con uno a tres enlaces dobles y/o triples, y que puede estar sin sustituir o bien estar sustituido, opcionalmente, en el mismo o en distintos átomos de C con uno, dos o más

radicales halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, mono(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino ó di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino;

5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> de manera independiente entre sí, significan H, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificado, preferiblemente metilo y etilo, un radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, y que puede estar sin sustituir o bien estar sustituido, opcionalmente, en el mismo o en distintos átomos de C con uno, dos o más radicales halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, mono(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino ó di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino.

10 De acuerdo con la invención, al menos uno de los compuestos según la fórmula general II en los cuales se basa la invención se emplea para preparar un medicamento para combatir tumores en seres humanos y animales mamíferos, el cual está caracterizado porque se administra al ser humano o al animal mamífero en una cantidad eficaz para el tratamiento del tumor antes o durante un tratamiento con sustancias antitumorales aprobadas.

15 La dosis terapéuticamente eficaz del respectivo compuesto de la fórmula general II en el cual se basa la invención que se ha de administrar para el tratamiento se adapta, entre otras cosas, al tipo y a la fase de la enfermedad tumoral, a la edad y sexo del paciente, al tipo de tratamiento y a la duración del tratamiento.

20 Los compuestos en los cuales se basa la invención pueden administrarse en un medicamento en formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas. Esto se realiza de la manera adecuada en cada caso, en forma de aerosoles, polvos, polvos para esparcir (vulnerarios), comprimidos, grageas, emulsiones, espumas, soluciones, suspensiones, geles, pomadas, pastas, píldoras, pastillas, cápsulas o supositorios.

**Ejemplos de referencia:**

25 1. Administración de perifosina (D-21 266) en combinación con cisplatino

Ensayo in vivo: Modelo de carcinoma de mama inducido por DMBA en rata

30 Animal de experimentación: Rata Sprague-Dawley, hembra

Ejecución: La inducción del carcinoma de mama se realizó mediante una única administración de DMBA por vía oral. Los animales recibieron perifosina desde el día 0 hasta el día 14, y estuvieron en observación hasta el día 42. El peso de la masa tumoral se determinó mediante palpación y comparación con modelos de plástico. El peso inicial se fijó como 100%.

35 Dosis: Perifosina 14 x 6,81 mg/kg por vía oral; cisplatino 4 x 1 mg/kg por vía intraperitoneal.

40 Efecto: La reducción del tumor fue, en el caso del tratamiento combinado, claramente más intensa y prolongada que en el caso del tratamiento individual respectivo.

Tratamiento	Peso inicial del tumor [g]	Variación en el día 21 [%]	Prueba t frente al testigo
Testigo	1,0	875	-
perifosina (D-21266)	0,9	-25	<0,001
cisplatino	0,9	410	0,120
perifosina (D-21266) + cisplatino	0,8	-75	<0,001

45 2. Administración de perifosina en combinación con ciclofosfamida

Ensayo in vivo: Modelo de carcinoma de mama inducido por DMBA en rata

50 Animal de experimentación: Rata Sprague-Dawley, hembra

Ejecución: La inducción del carcinoma de mama se realizó mediante una única administración de DMBA por vía oral. Los animales recibieron perifosina desde el día 0 hasta el día 14, y estuvieron en observación hasta el día 42. El peso de la masa tumoral se determinó mediante palpación y comparación con modelos de plástico. El peso inicial se fijó como 100%.

55 Dosis: Perifosina 14 x 6,81 mg/kg por vía oral; ciclofosfamida 100 mg/kg, VZ 0, por vía

intravenosa.

Efecto: La reducción del tumor fue claramente más intensa y prolongada el caso del tratamiento combinado que en el caso del tratamiento individual respectivo.

5

Tratamiento	Peso inicial del tumor [g]	Variación en el día 21 [%]	Prueba t frente al testigo
Testigo	1,0	875	-
perifosina (D-21266)	0,9	-25	<0,001
ciclofosfamida	0,9	500	0,011
perifosina (D-21266) + ciclofosfamida	0,8	-83,3	<0,001

3. Administración de perifosina en combinación con adriamicina

10

Ensayo in vivo: Modelo de carcinoma de mama inducido por DMBA en rata

Animal de experimentación: Rata Sprague-Dawley, hembra

15

Ejecución: La inducción del carcinoma de mama se realizó mediante una única administración de DMBA por vía oral. Los animales recibieron perifosina desde el día 0 hasta el día 14, y estuvieron en observación hasta el día 42. El peso de la masa tumoral se determinó mediante palpación y comparación con modelos de plástico. El peso inicial se fijó como 100%.

20

Dosis: Perifosina 14 x 6,81 mg/kg por vía oral; adriamicina 4 x 2,15 mg/kg, por vía intraperitoneal.

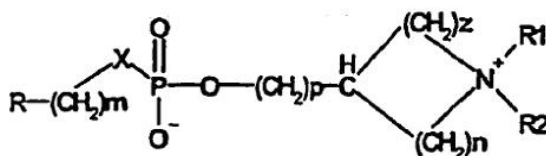
25

Efecto: La reducción del tumor fue claramente más intensa y prolongada el caso del tratamiento combinado que en el caso del tratamiento individual respectivo.

Tratamiento	Peso inicial del tumor [g]	Variación en el día 21 [%]	Prueba t frente al testigo
Testigo	1,0	875	-
perifosina (D-21266)	0,9	-25	<0,001
adriamicina	1,0	781,3	0,197
perifosina (D-21266) + adriamicina	01,0	-70	<0,001

## REIVINDICACIONES

1. Uso de alquilfosfocolinas de la fórmula general II



Fórmula II

- 5 en donde, de manera independiente entre sí:  
 n, m, p, z significan un número entero entre 0 y 4;  
 X significa O, S, NH;  
 R significa H, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> de cadena lineal o ramificado, que puede estar saturado o bien insaturado con uno a tres enlaces dobles y/o triples, y que puede estar sin sustituir o bien estar sustituido, opcionalmente, en el mismo o en distintos átomos de C con uno, dos o más radicales halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, mono(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino ó di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino;  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> de manera independiente entre sí, significan H, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificado, preferiblemente metilo y etilo, un radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, y que puede estar sin sustituir o bien estar sustituido, opcionalmente, en el mismo o en distintos átomos de C con uno, dos o más radicales halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, mono(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino ó di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino,  
 para preparar un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades tumorales benignas y malignas antes y/o durante el tratamiento con un medicamento antitumoral aprobado, que es un antimetabolito.
- 20 2. Uso según la reivindicación 1, en donde, de manera independiente entre sí:  
 m, p significan el número entero 1;  
 n, z significan el número entero 2;  
 X significa O;  
 R significa H, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub> de cadena lineal o ramificado, que puede estar saturado o bien insaturado con uno a tres enlaces dobles y/o triples;  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> de manera independiente entre sí, significan H, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificado, preferiblemente metilo y etilo, un radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.
- 30 3. Uso según la reivindicación 1, en donde la alquilfosfocolina es (1,1-dimetil-piperidino-4-il)-fosfato de octadecilo.
4. Uso según las reivindicaciones 1 a 3, en donde la alquilfosfocolina se emplea en una dosis terapéutica eficaz para el tratamiento antes y/o durante el tratamiento con el medicamento antitumoral aprobado.
- 35 5. Uso según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el medicamento contiene además de la alquilfosfocolina los excipientes, sustancias auxiliares y/o agentes diluyentes habituales.