

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 553**

51 Int. Cl.:

C07F 15/00 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2009 E 09737474 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2344512**

54 Título: **Complejo de platino con actividad antitumoral**

30 Prioridad:

18.09.2008 IT MI20081660

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.04.2013

73 Titular/es:

**CELL THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
501 Elliott Avenue West Suite 400
Seattle, WA 98119, US**

72 Inventor/es:

**DE MUNARI, SERGIO;
DI GIOVINE, STEFANO;
GRUGNI, MARIO;
NICOLI, PAOLA;
PAGANELLI, ALESSANDRO;
PARDI, GIANLUCA y
PEZZONI, GABRIELLA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 401 553 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).

DESCRIPCIÓN

Complejo de platino con actividad antitumoral.

Campo de la invención

5 El objeto de la presente invención es un complejo de platino dotado de actividad antitumoral, un procedimiento para su preparación, composiciones farmacéuticas que lo contienen y su uso para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de patologías tumorales.

Antecedentes de la invención

10 Los complejos de platino están entre los antineoplásicos más eficaces para el tratamiento de tumores sólidos. En particular, cisplatino [cis-diclorodiaminoplatino (II); CDDP] es uno de los agentes antitumorales más frecuentemente usados y eficaces, aunque su administración está limitada por algunos efectos secundarios graves. Por otra parte, con frecuencia se desarrollan células tumorales resistentes a este medicamento y la mayoría de los tumores sólidos (por ejemplo, tumores del pulmón, del colon-recto y tumores gástricos) no responde al cisplatino o a otros agentes antineoplásicos. (E. Wong, C. M. Giandomenico, Current Status of Platinum-Based Antitumor Drugs, Chem. Rev. 1.999, 99, 2.451-2.466).

15 Para identificar nuevos complejos de platino dotados de toxicidad reducida, un espectro más amplio de actividad antitumoral y desprovistos de resistencia cruzada con cisplatino, se estudió un gran número de análogos de cisplatino en las últimas décadas. Estos esfuerzos dieron como resultado complejos de platino de segunda generación que han mostrado un perfil de actividad antitumoral similar al del cisplatino en estudios clínicos. Entre estos complejos, el carboplatino, el segundo complejo de platino para alcanzar la fase de comercialización, está desprovisto de las principales limitaciones de toxicidad del cisplatino, pero presenta un espectro similar de actividad antitumoral. Un complejo de platino de tercera generación introducido recientemente en la práctica clínica es el oxaliplatino. Otros complejos en ensayo son el compuesto AMD0473 y satraplatino. Sin embargo, ninguno de estos nuevos análogos parece ser capaz de superar los problemas fundamentales asociados a la terapia con cisplatino, es decir, el aumento del panel de tumores que responde al tratamiento y la superación de la resistencia.

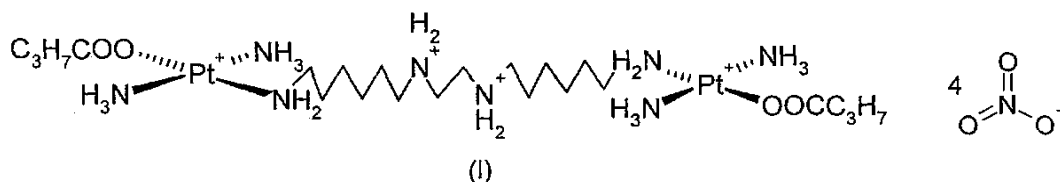
25 Finalmente, otro problema asociado a los complejos de platino usados en la actualidad en terapia es que, después de la administración por la vía intravenosa, tienen tendencia a unirse de manera irreversible a proteínas plasmáticas a través de un enlace covalente. La cinética de este procedimiento depende del tiempo de contacto, estando unido más del 90% del medicamento en unas horas desde la administración. La alta unión irreversible a proteínas plasmáticas puede debilitar la eficacia de los compuestos en seres humanos. (S. S. Jacobs et al., Clinical Cancer Research, Vol. 11, 1.669-1.674, 2.005 y referencias citadas en la misma).

30 Se describen complejos de platino solubles de lípidos relativos a cisplatino en la patente de EE.UU. 5.117.022 y en la patente de EE.UU. 6.613.799. Los compuestos descritos en la patente de EE.UU. 5.117.022 son útiles para la incorporación a liposomas, mientras que para los complejos descritos en la patente de EE.UU. 6.613.799 se indica una alta especificidad y selectividad para las células tumorales cuando se administran los compuestos en un medio de contraste como lipiodol.

35 Los complejos de bisplatino caracterizados por la presencia de un ligando de diamina o poliamina que forma puente con los dos átomos de platino y útiles para el tratamiento de patologías tumorales se describen en la patente de EE.UU. 4.797.393, la patente de EE.UU. 5.107.007, la patente de EE.UU. 6.022.892 y la patente de EE.UU. 6.596.889. En particular, la patente de EE.UU. 6.022.892 y la patente de EE.UU. 6.596.889 desvelan complejos de bisplatino caracterizados por la presencia de un ligando de poliamina. Estos compuestos presentan una potente actividad citotóxica contra estirpes celulares de tumores murinos y humanos resistentes a cisplatino, tales como las estirpes celulares de la leucemia murina L1210/CDDP y del carcinoma de ovario humano A2780/CDDP. La actividad in vivo en un modelo tumoral experimental resistente a cisplatino también se indica para los compuestos. La solicitud de patente internacional WO 2007/071415 describe complejos de bisplatino caracterizados por la presencia de ligandos de carboxilato en la esfera de coordinación del platino, que están dotados de unión reducida a las proteínas plasmáticas, muestran una mejor estabilidad en el plasma a los procesos de desplatino y son capaces de inhibir el crecimiento tumoral en diversos modelos experimentales. Ahora se ha encontrado que un compuesto no descrito de manera específica en la patente de EE.UU. 6.022.892 es ventajoso en particular en términos de estabilidad y toxicidad.

50 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a Tetranitrato de $\{\mu\text{-}(1,8,11,18\text{-tetrazaoctadecano-N1,N18})\text{bis}[\text{trans-diamino}(\text{butirato-O})\text{-platino (II)}]\}$, de fórmula (I):



y su uso para la preparación de composiciones farmacéuticas para la terapia de los tumores, en particular para la preparación de medicamentos para el tratamiento de mamíferos afectados por tumores que se pueden tratar o son resistentes a cisplatino.

- 5 El compuesto se puede preparar por reacción de tetranitrato de $\{\mu\text{-}(1,8,11,18\text{-tetrazaoctadecano-N1,N18})\text{bis}[\text{trans-diamino}(\text{dicloro})\text{platino (II)}]\}$ con butirato de plata, según el método descrito en la patente de EE.UU. 6.022.892 e ilustrado con mayor detalle en el ejemplo a continuación.

10 Las composiciones farmacéuticas objeto de la invención contienen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) en mezcla con portadores y excipientes convencionales, descritos, por ejemplo en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, edición V.

15 La dosis eficaz del compuesto (I) puede ser determinada por el médico especialista según métodos convencionales. La relación entre las dosis usadas para animales de diversas especies y tamaños y aquéllas para seres humanos (sobre la base de mg/m^2 de área corporal) es descrita por Freirech et al., Quantitative Comparison of Toxicity of Anticancer Agents in Mouse, Rat, Hamster, Dog, Monkey and Man, Cancer Chemother. Rep., 50, N. 4, 219-244 (1.986). Sin embargo, el paciente recibirá típicamente dosis del complejo que oscilen de 0,05 a 200 mg/kg de peso corporal, con un régimen de dosificación que variará dependiendo de un número de factores conocidos para el médico especialista.

El régimen de tratamiento se puede variar de manera conveniente, como es conocido para el médico especialista, dependiendo del tipo de tumor que se tiene que tratar y de las condiciones del paciente.

- 20 Será posible administrar el compuesto de la invención por la vía parenteral u oral.

Las composiciones farmacéuticas para uso parenteral comprenden disoluciones salinas estériles, como se definió anteriormente, o polvos estériles para la preparación extemporánea de las disoluciones, así como preparaciones oleosas para la administración intramuscular (im) o intraperitoneal (ip).

- 25 El compuesto de la invención se puede administrar preferiblemente como disolución acuosa estéril, que contiene opcionalmente cloruro de sodio en concentración apropiada (0,1 - 0,9 mg/ml). Las disoluciones se administran preferiblemente por la vía intravenosa (iv) o intra-arterial (ia), aunque en casos particulares se pueden usar otras formas de administración.

Composiciones farmacéuticas útiles para la administración oral comprenden, por ejemplo, jarabes o formas líquidas similares, así como formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas y similares.

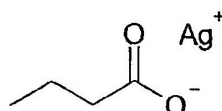
- 30 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se preparan siguiendo métodos convencionales, tales como los indicados en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N. Y., U.S.A.

35 En algunos casos, puede ser ventajoso administrar el complejo de platino de fórmula (I) junto con uno o más agentes que aumenten la actividad antitumoral o que mitiguen los efectos secundarios no deseados que pueden estar asociados a la terapia con complejos de platino; por ejemplo, el complejo de platino de la invención puede ser administrado junto con glutatión reducido, como se describe en la patente británica GB 2.174.905 y en la patente de EE.UU. 4.871.528.

40 Por otra parte, puede ser ventajoso administrar el complejo de platino de la presente invención en asociación con otros complejos de platino antitumorales. Por lo tanto, un objeto más de la presente invención son composiciones farmacéuticas que contienen en asociación con otro complejo de platino con actividad antitumoral y excipientes y/o portadores convencionales.

Ejemplo

Preparación 1 - Butirato de plata

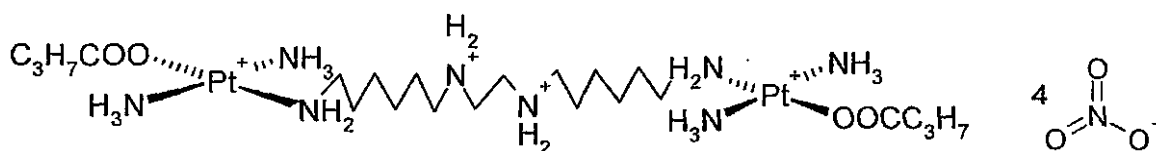


5 La reacción se llevó a cabo en H₂O miliQ usando objetos de vidrio actínico. A una disolución de butirato de sodio (0,5 g; 4,5 mmoles en H₂O (10 ml) se añadió una disolución de AgNO₃ (0,771 g; 4,5 mmol) en H₂O (5 ml) gota a gota y con agitación. La precipitación de un sólido tuvo lugar inmediatamente y se mantuvo la suspensión resultante con agitación durante 30 minutos. Se recogió el sólido, se lavó con H₂O (20 ml) y se secó a vacío a 35°C para proporcionar 0,632 g (rendimiento del 71%) de producto.

Análisis	Calculado	C 24,64%	H 3,62%
Elemental	Encontrado	C 24,62%	H 3,60%

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 2,07 (2H, t, J=7,28 Hz); 1,51 (2H, dt, J=7,29; 7,31); 0,87 (3H, t, J=7,36).

Preparación 2 – Tetranitrato de {μ-(1,8,11,18-tetrazaoctadecano-N1,N18)bis[trans-diamino(butirato-O)platino (II)]}



10 Las reacciones se llevaron a cabo con protección de la luz y en agua miliQ. A una disolución de tetranitrato de {μ-(1,8,11,18-tetrazaoctadecano-N1,N18)bis[trans-diamino(dicloro)platino (II)]} (0,4 g; 0,385 mmol) en H₂O (36 ml) se añadió butirato de plata (0,3 g; 1,539 mmol) y se dejó la suspensión resultante con agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. Se eliminó el sólido filtrando dos veces la mezcla por un doble filtro de microfibra; se lavó el filtro con 2 ml de H₂O que se combinaron con el líquido filtrado. Se extrajo el líquido filtrado con una disolución de ditizona (0,2 g; 0,780 mmol) en CHCl₃ (38 ml) y se lavó con CHCl₃ (5 x 19 ml). Se separó la fase acuosa de la orgánica y se evaporó a sequedad (35°C) a presión reducida; se recogió el residuo sólido y se secó a vacío a 35°C. Se mantuvo una suspensión del sólido en CHCl₃ (60 ml) con agitación durante 1 hora; se recogió el sólido, se lavó con CHCl₃ y hexano y se secó a vacío a 35°C para proporcionar 0,348 g (rendimiento del 79%) de producto.

p. f. 128,2-134,4°C.

Análisis elemental

Calculado	C 23,16%	H 5,48%	N 14,73%	Pt 34,19%
Encontrado	C 21,95%	H 5,17%	N 13,93%	Pt 32,84%

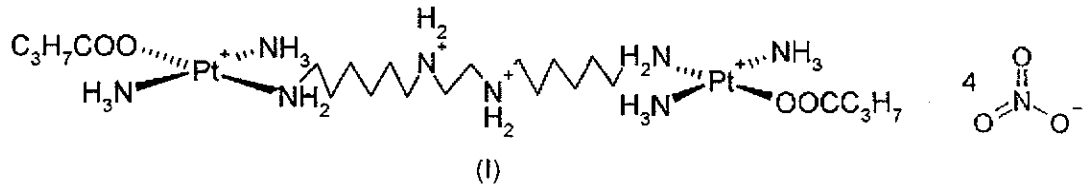
MS: 1.103,0; [MH+C₃F₇COOH-4HNO₃]⁺

20 RMN de ¹H (D₂O): δ 3,93 (2H, s); 3,33 (4H, s); 3,05 (4H; t, J=7,68 Hz); 2,62 (4H, m); 2,24 (4H; t, J=7,40); 1,68 (8H, m); 1,53 (4H, m); 1,40 (8H, m); 0,87 (6H; t, J=7,41).

RMN de ¹⁹⁵Pt (D₂O): δ -2.167,70.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I):



2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, como medicamento.

5 3. Composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en mezcla con portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

4. Uso del compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores.

5. El uso según la reivindicación 4, en el que el tumor es resistente a la terapia con cisplatino.