

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 482**

51 Int. Cl.:

A61K 51/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 249/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2006 E 06819185 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1945272**

54 Título: **Método de gammagrafía**

30 Prioridad:

01.11.2005 GB 0522302

09.05.2006 US 746784 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

LICHTSTRASSE 35

4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:

NICK, HANSPETER y

LATTMANN, RENE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 433 482 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

Método de gammagrafía

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente divulgación se refiere a un método diagnóstico que utiliza galio cuando se aplica a pacientes sometidos a tratamiento con un Compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La divulgación también se refiere a la utilización de un Compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la sobrecarga de hierro, caracterizado porque dicho tratamiento ha de ser interrumpido cuando el paciente se somete a gammagrafía, especialmente gammagrafía basada en galio 67. La presente divulgación se refiere además a una combinación que comprende un potenciador de la captación de galio tal como un Compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un galio y a sus utilidades. La divulgación trata de un método para incrementar la captación de galio en los 10 órganos, especialmente órganos muy perfundidos, tales como el hígado, los pulmones, el corazón, el riñón y el cerebro, con propósitos diagnósticos y/o terapéuticos. La presente invención se refiere a un complejo de galio y un potenciador de la captación de galio.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tratamiento de la sobrecarga de hierro está indicado en particular en anemias dependientes de transfusiones, en particular talasemia mayor, talasemia intermedia y en la drepanocitemia, para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con hierro, así como en el tratamiento de la hemocromatosis.

20 La talasemia clínica (mayor e intermedia) son trastornos hereditarios caracterizados por una producción defectuosa de hemoglobina, que conduce a una producción reducida y una destrucción incrementada de los glóbulos rojos.

La drepanocitemia está provocada por una mutación en el gen de hemoglobina- β que conduce a la producción de hemoglobina S anormal. Los glóbulos rojos normales mueren después de 120 días y los drepanocitos (glóbulos rojos con hemoglobina S) se destruyen más rápidamente (de 10 a 20 días) provocando anemia. Esta anemia es lo que da a la enfermedad su nombre comúnmente conocido - drepanocitemia.

25 La hemocromatosis, la forma más común de enfermedad por sobrecarga de hierro, es un trastorno heredado que hace que la sangre absorba y almacene demasiado hierro. El hierro sobrante se acumula en los órganos y los daña. Sin tratamiento, la enfermedad puede hacer que los órganos fallen.

30 Los pacientes con drepanocitemia o talasemia, que reciben números significativos de transfusiones sanguíneas, y los pacientes con hemocromatosis requieren terapia para eliminar el hierro del cuerpo, denominada terapia de quelación.

La Publicación de Patente Internacional WO 97/49395 divulga 3,5-difenil-1,2,4-triazoles sustituidos en forma de ácido libre, sus sales y sus formas cristalinas útiles para el tratamiento de la sobrecarga de hierro. Las Publicaciones de Patente Internacionales WO 2004/035026 y WO 2005/097062 divulgan preparaciones farmacéuticas ventajosas particulares en forma de comprimidos dispersables.

35 El documento "Database open drug database, Sept-2005 (2005-9), Novartis Pharma Schweiz AG: Exjade" divulga el compuesto Exjade para la utilización en el tratamiento de la sobrecarga de hierro.

40 El galio (Ga), un metal de transición del Grupo IIIa, tiene un número de isótopos con muchos usos médicos. Durante décadas, el galio-67, un emisor γ , se ha utilizado en medicina nuclear para imagenología tumoral mediante gammagrafía de emisión γ . Otros isótopos de galio tienen usos potenciales en oncología. El galio-68, un emisor de positrones, se puede utilizar para imagenología tumoral mediante tomografía de emisión de positrones (PET). El galio-72, un emisor β , puede destruir los tejidos que concentran galio mediante radiación local. Este tratamiento se ha propuesto para paliar el dolor óseo provocado por metástasis esqueléticas, p. ej. en Andrews GA et al. Radiology 61: 570-588, 1953.

45 US 6 558 650 B1 divulga un método para mejorar la captación celular de galio exponiendo las células a un producto de fotodegradación de nifedipina.

El "compuesto de galio" o "galio" o "Ga" puede ser, por ejemplo, nitrato de galio, citrato de galio o cloruro de galio. Ejemplos del galio metálico o isótopo son Ga-67, Ga-68, Ga-69, Ga-71 y Ga-72 (donde el Ga-69 y 71 son isótopos estables, y los otros son isótopos radiactivos inestables).

Se ha utilizado galio estable, p. ej. no radiactivo, para reducir la hipercalcemia maligna, y como un tratamiento para la enfermedad de Paget del hueso. También se cree que tiene efectos antineoplásticos directos, y actualmente está siendo investigado como un adyuvante para quimioterapia convencional, p. ej. Chitambar CR et al. Cancer Research 54: 3224-3228, 1994; Seligman PA et al. Blood 82: 1608-1617, 1993; Chitambar CR et al. Am J Clin Oncol 20: 173-178, 1997.

Las limitaciones del Ga-67 para la imaginología oncológica son muy conocidas, p. ej. en Tzen KY et al. J Nucl Med 5: 327-332, 1980, Tsan, MF. J. Nucl. Med. 26: 89-92, 1985, Merz T et al. Cancer Res. 34: 2495-2499, 1974, Anghileri LJ et al. Oncology 34: 74-77, 1977.

Muchos tumores acumulan Ga escasamente. Otros, tales como hepatomas y linfomas, pueden ser intensamente ávidos hacia Ga pero pueden variar en magnitud y consistencia de captación. La delineación de tumores a partir de tejidos de fondo requiere intervalos prolongados desde el momento de la inyección hasta la imaginología de 3-7 días o más debido a que el Ga-67 se localiza lentamente y las imágenes iniciales del abdomen frecuentemente son difíciles de interpretar debido a la actividad intestinal. Debido a los intervalos prolongados requeridos para la imaginología oncológica, se requiere una dosis de Ga-67 relativamente alta, p. ej. típicamente 10 mCi para un adulto.

A pesar de los años de experiencia en imaginología con Ga-67, el mecanismo por el que el Ga-67 se acumula en tejidos normales y tumores sigue siendo controvertido.

La gammagrafía, en particular la gammagrafía basada en galio 67, es una técnica diagnóstica útil para detectar enfermedades.

En particular, el citrato de galio 67, también conocido bajo el nombre comercial Neoscan®, Medi-Physics, Inc., Amersham Healthcare, se utiliza en la diagnosis de enfermedades neoplásticas, p. ej. para detectar tumores primarios y metastásicos, p. ej. para demostrar la presencia y/o la extensión de la enfermedad. El citrato de galio 67 también se utiliza en la diagnosis de abscesos y/o zonas focales de infección. La gammagrafía que utiliza Neoscan® también se denomina medio de contraste de galio. El citrato de galio 67 se puede administrar intravenosamente y las lecturas de las concentraciones corporales normalmente se llevan a cabo entre 6 y 120, preferiblemente 48, horas después de la inyección.

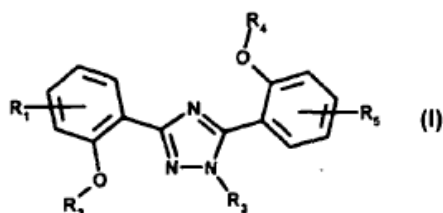
"Gammagrafía" pretende abarcar la administración de la sustancia administrada y permitir las lecturas de la concentración corporal de dicha sustancia.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que la captación concomitantemente o la presencia concomitante dentro del cuerpo humano, de un 3,5-difenil-1,2,4-triazol sustituido, según se define adicionalmente más adelante, puede interferir con el patrón de distribución del galio cuando se lleva a cabo gammagrafía, p. ej. gammagrafía con galio.

Por lo tanto, la presente divulgación se dirige a un tratamiento terapéutico que elimina un exceso de hierro del cuerpo de un ser humano o un animal, en donde dicho cuerpo está siendo sometido a gammagrafía, especialmente gammagrafía basada en galio, p. ej. gammagrafía con galio 67, y en donde el tratamiento terapéutico que elimina un exceso de hierro se interrumpe de 2 a 15, p. ej. de 2 a 10, días antes de la gammagrafía y se reanuda después de las lecturas gammagráficas.

Preferiblemente, el tratamiento terapéutico que elimina un exceso de hierro se interrumpe de 2 a 15 días, de 2 a 10 días, de 2 a 8 días, lo más preferiblemente 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 días antes de la gammagrafía. Esto significa, por ejemplo, que el tratamiento terapéutico que elimina un exceso de hierro se interrumpe de 2 a 8 días antes de la administración de la sustancia, p. ej. galio 67, administrada antes de las lecturas de la concentración corporal de dicha sustancia, p. ej. galio 67, lo que permite dicha lecturas.

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a la utilización de un compuesto de la fórmula I



en la que

R₁ y R₅ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo(C₁₋₇), alcoxi inferior, halo-alcoxi(C₁₋₇), carboxilo, carbamoilo, N-alquil(C₁₋₇)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁₋₇)-carbamoilo o nitrilo;

- 5 R₂ y R₄ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno, alcanoilo C₁₋₇ o aroilo no sustituido o sustituido, o un radical que se puede eliminar bajo condiciones fisiológicas;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo(C₁₋₇), halo-alquilo(C₁₋₇), carboxi-alquilo(C₁₋₇), alcoxi(C₁₋₇)-carbonil-alquilo(C₁₋₇), R₆R₇NC(O)-alquilo(C₁₋₇), arilo o aril-alquilo(C₁₋₇) no sustituido o sustituido, o heteroarilo o heteroaralquilo no sustituido o sustituido;

- 10 R₆ y R₇ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo(C₁₋₇), hidroxil-alquilo(C₁₋₇), alcoxi-alquilo(C₁₋₇), hidroxialcoxi-alquilo(C₁₋₇), amino-alquilo(C₁₋₇), N-alquil(C₁₋₇)-amino-alquilo(C₁₋₇), N,N-di-alquil(C₁₋₇)-amino-alquilo(C₁₋₇), N-(hidroxil-alquil(C₁₋₇))-amino-alquilo(C₁₋₇), N,N-di(hidroxil-alquil(C₁₋₇))-amino-alquilo(C₁₋₇) o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azaalíclico; p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico o una de sus sales;

- 15 en el tratamiento de enfermedades que provocan un exceso de hierro en el cuerpo de un ser humano o un animal o están provocadas por él, en donde dicho cuerpo está siendo sometido a gammagrafía, especialmente gammagrafía basada en galio 67; preferiblemente en la forma de preparaciones farmacéuticamente aceptables, en particular en un método para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano, y a un método de tratamiento de este tipo.

- 20 La definición de los diferentes sustituyentes del compuesto de fórmula I, p. ej. halógeno, alquilo, halo-alquilo(C₁₋₇), alcoxi(C₁₋₇), halo-alcoxi(C₁₋₇), carbamoilo, alcanoilo C₁₋₇, alcoxi(C₁₋₇)-carbonilo, arilo, aroilo, aril-alquilo(C₁₋₇), heterocicloalquilo, azaalíciloheteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₇), N-alquil(C₁₋₇)-amino, un radical que se puede eliminar bajo condiciones fisiológicas y sales de compuestos de fórmula I se divulgan en la Publicación de Patente Internacional WO97/49395.

- 25 Preferiblemente, la divulgación se refiere a la utilización descrita anteriormente que comprende al menos un compuesto de la fórmula I

en la que

R₁ y R₅ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C₁₋₇), halo-alquilo(C₁₋₇), alcoxi(C₁₋₇), halo-alcoxi(C₁₋₇);

- 30 R₂ y R₄ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno o un radical que puede ser eliminado bajo condiciones fisiológicas;

R₃ es alquilo(C₁₋₇), hidroxil-alquilo(C₁₋₇), halo-alquilo(C₁₋₇), carboxi-alquilo(C₁₋₇), alcoxi(C₁₋₇)-carbonil-alquilo(C₁₋₇), R₆R₇N-C(O)-alquilo(C₁₋₇), arilo o aril-alquilo(C₁₋₇) sustituido, sustituido con N-alquil(C₁₋₇)-amino, N,N-di-alquil(C₁₋₇)-amino o pirrolidino, o heteroarilo o heteroaralquilo no sustituido o sustituido;

- 35 R₆ y R₇ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo(C₁₋₇), hidroxil-alquilo(C₁₋₇), alcoxi-alquilo(C₁₋₇), hidroxialcoxi-alquilo(C₁₋₇), amino-alquilo(C₁₋₇), N-alquil(C₁₋₇)-amino-alquilo(C₁₋₇), N,N-di-alquil(C₁₋₇)-amino-alquilo(C₁₋₇), N-(hidroxil-alquil(C₁₋₇))-amino-alquilo(C₁₋₇), N,N-di(hidroxil-alquil(C₁₋₇))-amino-alquilo(C₁₋₇) o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azaalíclico; o una de sus sales; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y a métodos para su preparación.

- 40 De forma muy particularmente preferida, el compuesto de fórmula I es ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Según cualquier realización de las presentes invenciones, un compuesto preferido de la fórmula I es ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 45 En un aspecto particular, la presente divulgación se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I como el descrito anteriormente, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, p. ej., o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un preparado farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de un exceso de hierro en el cuerpo de un ser humano o un animal, en donde dicho cuerpo está siendo sometido a gammagrafía, especialmente gammagrafía basada en galio 67, y en donde el tratamiento terapéutico que elimina un exceso de hierro se interrumpe de 2 a 10 días antes de la gammagrafía y se reanuda después de las lecturas gammagráficas.

La presente divulgación trata de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula I como el descrito anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de un exceso de hierro en el cuerpo de un ser humano o un animal, en donde dicho cuerpo está siendo sometido a gammagrafía, y en donde el tratamiento terapéutico que elimina un exceso de hierro se interrumpe de 2 a 10 días antes de la gammagrafía y se reanuda después de las lecturas gammagráficas.

La presente divulgación se refiere a un método de diagnóstico que utiliza gammagrafía, p. ej. gammagrafía con galio, en donde el paciente es un paciente que está siendo sometido a tratamiento con Compuesto de fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho método diagnóstico se caracteriza porque el tratamiento con Compuesto de fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se interrumpe durante un período de 2 a 10 días antes de dicho método de diagnóstico que utiliza gammagrafía y se reanuda después de que se haya realizado dicho método diagnóstico, o después de las lecturas.

La divulgación se refiere a un envase medicinal que comprende

(a) una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

(b) instrucciones impresas que se dirigen a que la composición farmacéutica que comprende un Compuesto de fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, no se administre a los pacientes de 2 a 10 días antes de la gammagrafía con galio y la administración del compuesto de la fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se reanuda después de las lecturas de gammagrafía con galio.

La divulgación también se refiere a la utilización de un Compuesto de fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la sobrecarga de hierro caracterizado porque el Compuesto de fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se interrumpe durante un período de 2 a 10 días antes de la gammagrafía con galio y se reanuda después de dicha gammagrafía.

En una realización, la divulgación trata de la utilización de un Compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la sobrecarga de hierro, en la que dicho compuesto se administra al paciente diariamente o según las instrucciones del fabricante, caracterizada porque si el paciente tiene que ser sometido a gammagrafía, p. ej. gammagrafía con galio, la administración de dicho compuesto se interrumpe de 2 a 10 días antes de la gammagrafía, p. ej. gammagrafía con galio, y se reanuda después de dicha gammagrafía. Por "Compuesto de fórmula I" se entiende un compuesto de fórmula I como el mencionado anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La siguiente solicitud de patente WO2004/035026 publicada el 29 de abril de 2004 proporciona la descripción de una preparación farmacéutica, p. ej. en la forma de un comprimido dispersable, que comprende un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo que está presente en una cantidad de aproximadamente 5 a 40%.

Las preferencias dadas anteriormente para un compuesto de la fórmula I en relación con su utilización se aplican igualmente a los compuestos preferidos de la fórmula I cuando están presentes en una preparación farmacéutica, p. ej. un comprimido dispersable.

También se ha encontrado sorprendentemente que dicho 3,5-difenil-1,2,4-triazol sustituido, p. ej. el Compuesto I de fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, potencia la acumulación de galio en órganos muy perfundidos, tales como el hígado, los pulmones, el corazón, el riñón y el cerebro.

La presente divulgación también se dirige a la utilización de galio y un potenciador de la captación de galio, p. ej. un 3,5-difenil-1,2,4-triazol sustituido, p. ej. un Compuesto de la fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

1) para mejorar la imaginología tumoral;

2) para mejorar la radioterapia de tumores; y

3) para mejorar la utilización de galio como un adyuvante para quimioterapia, p. ej. en el tratamiento del cáncer, p. ej. en el tratamiento del cáncer de hígado,

- 4) para tratar una enfermedad que es sensible a la terapia con galio,
- 5) para tratar una enfermedad que es sensible a la terapia con Compuesto I,
- 6) para tratar una enfermedad que es sensible a la terapia con galio y a la terapia con Compuesto I.

5 En una realización de la divulgación, el método puede mejorar la captación de galio, p. ej. de un isótopo de galio, en células tumorales, para permitir que se reduzca una dosis diagnóstica o terapéutica total de radioisótopo, de modo que se pueda administrar a un adulto menos de la dosis normal para un adulto de 5-10 mCi.

Un aspecto de la divulgación se refiere a una combinación que comprende un compuesto de la fórmula I como el definido anteriormente, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico o una de sus sales; y un galio.

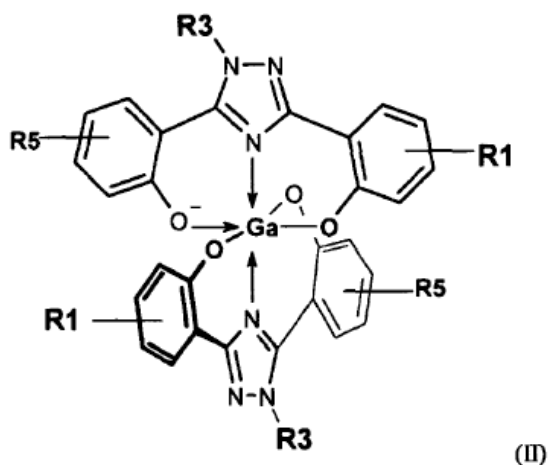
10 En un aspecto adicional de la divulgación, la combinación es una preparación combinada para la utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de un enfermedad que responde a terapia con galio y/o a terapia con Compuesto de fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

15 Un aspecto de la presente divulgación se refiere a la utilización de un compuesto de la fórmula I como el definido anteriormente, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, o una de sus sales, para potenciar la captación de galio por órganos muy perfundidos; preferiblemente en la forma de preparaciones farmacéuticamente aceptables, en particular en un método para diagnóstico o para un tratamiento terapéutico del cuerpo humano, y a un método de diagnóstico o tratamiento de este tipo.

Los órganos se exponen, p. ej. simultáneamente o de forma sustancialmente concurrente, al compuesto de fórmula I que potencia la captación de galio, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, y un compuesto de galio tal como una sal que contiene un isótopo estable o inestable.

20 El potenciador de la captación de galio y un compuesto de galio tal como una sal que contiene un isótopo estable o inestable se pueden administrar en la forma de un complejo entre el potenciador de la captación de galio y el compuesto de galio.

La estructura del complejo de Ga resultante que es una realización de la invención es como se describe mediante la fórmula II:



25 en la que R₁ a R₅ tienen el mismo significado que en la definición de Compuestos de fórmula I descrita anteriormente. Ga es "Galio" según se define anteriormente, es decir isótopos de galio, tales como Ga-67, Ga-68, Ga-69, Ga-71 o Ga-72 (donde Ga-69 y 71 son estables, y Ga-67, 68, 70 y 72 son inestables), y compuestos tales como sales de nitrato de galio, citrato de galio o cloruro de galio. La flecha representa un enlace que no es un enlace covalente.

30

El órgano que se expone al galio y el compuesto potenciador de fórmula I puede tener células tumorales, de modo que la captación de cantidades quimioterapéuticas de galio y/o de Compuesto de fórmula I en el tumor se pueda incrementar diferenciadamente, en comparación con células no tumorales.

Ejemplos particulares de enfermedades que pueden ser sensibles a galio y/o a un Compuesto de fórmula I o de células tumorales o tipos de tumores que se podrían exponer al galio y un potenciador de la captación de galio son: un cáncer de hígado, p. ej. adenocarcinoma hepático, carcinoma hepatocelular; sarcoma, mieloma, adenocarcinoma renal, tumor testicular de células de Leydig, carcinoma tiroideo medular, neuroblastoma, melanoma, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma pulmonar o carcinoma intraductal de la mama.

Los métodos divulgados se pueden utilizar para incrementar la captación de galio celular bien in vitro o bien in vivo. Para aplicaciones in vivo, el galio y el potenciador de la captación de galio se administran a un sujeto, tal como alguien que haya sido diagnosticado de un tumor. El galio se puede administrar en una cantidad antineoplástica terapéuticamente eficaz, cuando se combina con el potenciador de la captación de galio.

Alternativamente, el galio se puede administrar en una cantidad eficaz para someter a imaginología el tumor en un escaneo con galio, cuando el galio se administra en combinación con el potenciador de la captación de galio. Para la imaginología tumoral o para enfermedades sensibles al tratamiento con galio, el galio y el potenciador de la captación de galio se pueden administrar como un complejo galio-potenciador de la captación de galio, p. ej. como un complejo de fórmula II. Para el tratamiento de enfermedades sensibles a tratamiento con galio y/o a tratamiento con un Compuesto de fórmula I o un Complejo de fórmula II, el Compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad tal que no toda la cantidad de Compuesto de fórmula I se compleje o se una al galio.

La administración combinada no requiere una administración simultánea, sino que se puede referir a la administración simultánea, sustancialmente simultánea o separada. En realizaciones particulares, el potenciador de la captación de galio se administra antes que el galio, pero dentro de un período de tiempo suficiente para potenciar la captación por el tejido de interés, p. ej., tal como el tumor.

Realizaciones particulares del método incluyen someter a imaginología un tumor con un escaneo con galio, administrando a un sujeto una cantidad eficaz de un potenciador de la captación de galio, tal como un compuesto de fórmula (I), que incrementa la captación de galio por un tumor. También se administra una cantidad suficiente de galio al sujeto para realizar el escaneo con galio, en donde la cantidad suficiente de galio es menor que la requerida para realizar el escaneo con galio en ausencia del potenciador de la captación de galio. Cuando el método se utiliza para mejorar la imaginología de tumores, el Ga-67 es un isótopo particularmente adecuado, y se puede administrar 50% o menos de la dosis habitual de 10 milicurios de galio para realizar el escaneo. De ahí que se pueda utilizar una dosis de menos de aproximadamente 5 milicurios del Ga-67. El potenciador de la captación también puede permitir que el tumor se someta a imaginología mucho más rápidamente que en ausencia del potenciador. De ahí que en lugar de esperar 36-72 horas para obtener la imagen, el procedimiento diagnóstico se pueda realizar 24 horas o menos después de la administración del galio.

Las siguientes definiciones ayudarán a entender los términos utilizados en esta memoria descriptiva.

Un "potenciador de la captación de galio" es un agente que incrementa la cantidad de galio en una célula o un órgano por encima de la cantidad que está presente en ausencia de tal potenciador de la captación de galio.

"Galio" incluye isótopos de galio, tales como Ga-67, Ga-68, Ga-69, Ga-71 o Ga-72 (donde el Ga-69 y 71 son estables, y el Ga-67, 68, 70 y 72 son inestables), y compuestos de galio tales como sales de nitrato de galio, citrato de galio o cloruro de galio.

Un "escaneo con galio" es una técnica de imaginología de medicina nuclear en la que un isótopo radiactivo de galio, tal como Ga-67, se aporta a un paciente intravenosamente o por otros medios de administración adecuados. Después de la administración, se miden las emisiones y con una gammacámara que produce una imagen fotográfica que correlaciona la intensidad de la captación tisular con la oscuridad de la imagen. La imagen fotográfica proporciona información que es útil para la diagnosis y la determinación terapéutica.

Un "escaneo de PET" es una técnica de imaginología de medicina nuclear en la que un isótopo radiactivo de galio que emite positrones, tal como Ga-68, se administra a un paciente intravenosamente. Después de la administración, se miden las emisiones de positrones y la información se utiliza para la diagnosis y la determinación terapéutica.

Un "tumor" es un neoplasma, e incluye tumores tanto benignos como malignos. Este término incluye particularmente tumores malignos que pueden ser bien sólidos, p. ej. tales como carcinoma de mama, hígado o próstata, o no sólidos, p. ej. tales como leucemia. Los tumores también se pueden dividir adicionalmente en subtipos, tales como adenocarcinomas, p. ej. de la mama, la próstata, el pulmón, o cáncer de hígado, p. ej. adenocarcinoma de hígado, carcinoma hepatocelular; sarcoma, mieloma, adenocarcinoma renal, tumor testicular de células de Leydig, carcinoma tiroideo medular, neuroblastoma, melanoma, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de pulmón o carcinoma intraductal de la mama.

Una "dosis terapéuticamente eficaz" es una dosis suficiente para prevenir el avance, o para provocar la regresión de

la enfermedad, o que es capaz de aliviar los síntomas provocados por la enfermedad.

Un "mamífero" incluye tanto un ser humano como mamíferos no humanos. De forma similar, el término "sujeto" incluye sujetos tanto humanos como veterinarios.

Un animal es un organismo vertebrado multicelular vivo, una categoría que incluye, por ejemplo, mamíferos y aves.

- 5 La presente divulgación trata de una combinación que comprende una preparación farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) como el descrito anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un galio, p. ej., en donde la combinación es una preparación combinada para la utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que responde a la terapia con galio y/o a la terapia con un Compuesto de fórmula I. El galio es preferiblemente Ga-67.
- 10

La divulgación trata de dicha combinación en la que el compuesto de fórmula I es ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

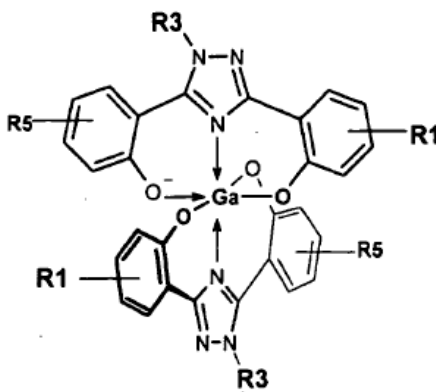
La divulgación trata además de la utilización de dicha combinación según el tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal.

- 15 Una realización de la divulgación trata de la utilización de dicha combinación para la fabricación de una preparación farmacéutica para la utilización en la potenciación de la captación de galio en órganos muy perfundidos.

La presente divulgación también trata de la utilización de la combinación que se describe anteriormente para la fabricación de una preparación farmacéutica para la utilización en el escaneo con galio, p. ej. en la gammagrafía de hígado.

- 20 En otra realización, la divulgación trata de la utilización de la combinación que se describe anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que es sensible al tratamiento con galio y/o al tratamiento con un Compuesto de fórmula I.

La presente invención trata de un complejo de fórmula II



- 25 en la que R1, R3 y R5 tienen el significado según el Compuesto de fórmula I, p. ej. en el que R1 es hidroxilo, R3 es fenilo sustituido con carboxilo y R5 es hidroxilo.

La invención trata además de la utilización de dicho complejo de fórmula II para el tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal.

- 30 La invención trata de la utilización de dicho complejo de fórmula II para la preparación de un medicamento para la utilización en el escaneo con galio, p. ej. en la gammagrafía de hígado.

En una realización adicional, la invención trata de la utilización de dicho complejo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad sensible a la terapia con galio y/o a la terapia con un Compuesto de fórmula I.

Realizaciones adicionales de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

La divulgación también trata de un método de tratamiento diagnóstico que potencia la captación de galio en órganos muy perfundidos, caracterizado por la administración de la combinación que se describe en la presente memoria anteriormente o del complejo de fórmula II.

5 Los siguientes Ejemplos muestran que los Compuestos de fórmula I mejoran la captación de galio en células cultivadas, y están destinados a ilustrar, pero no limitar, realizaciones de la presente invención y divulgación.

10 En vista de las muchas posibles realizaciones a las que se pueden aplicar los principios de esta invención, se debe admitir que la realización ilustrada solo es un ejemplo preferido de la invención y no se debe considerar una limitación del alcance de la invención. Por el contrario, el alcance de la invención se define mediante las siguientes reivindicaciones. Por lo tanto, se reivindica como la presente invención todo lo que se incluye dentro del alcance de estas reivindicaciones.

Ejemplo I :

Preparación de un complejo de galio con un Compuesto de fórmula I, p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico

15 Tal complejo se puede preparar como sigue: 10 mmol de Compuesto de fórmula (I) y 5 mmol de acetilacetato de galio(III) se suspenden en 50 ml de metanol. Se añaden de una vez bajo agitación 15 mmol de hidróxido sódico, como una solución acuosa de 2 mol/l. La solución transparente ligeramente amarilla se concentra, p. ej. utilizando un Rotavap. El residuo se diluye y se reconcentra varias veces mediante la adición de porciones de 30 ml de etanol. Después de la adición de la última porción de etanol, la suspensión se filtra y el complejo sólido blanco se seca a 100°C/100 torr durante 16 horas.

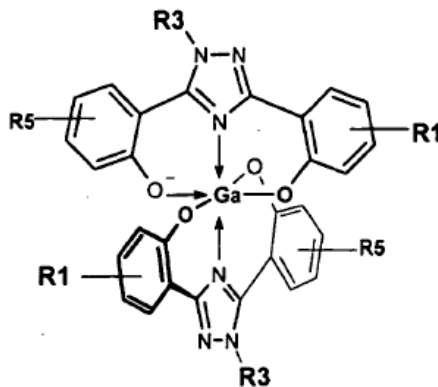
Ejemplo II:

Determinación de la constante de afinidad de ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico para galio

25 La constante de afinidad de ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico para galio es $\log \beta_{120} = 33,8$ (1) (fuerza iónica KCl 0,1 M, temperatura 25°C) en agua y se ha determinado mediante medidas potenciométricas según Steinhauser et al., Eur. J. Inorg. Chem. 2004, pp 4177-4192. Considerando las constantes de afinidad de ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico para otros iones metálicos según Steinhauser et al., Eur. J. Inorg. Chem. 2004, pp 4177-4192, el orden según las constantes de afinidad es Fe (III) (la afinidad más alta) > Ga (III) > Al (III) >> Cu (II) >> Zn (II) >> Mg (II) > Ca (II).

REIVINDICACIONES

1. Un complejo de fórmula II



en el que

5 R₁ y R₅ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C₁₋₇), halo-alquilo(C₁₋₇), alcoxi inferior, halo-alcoxi(C₁₋₇), carboxilo, carbamoilo, N-alquil(C₁₋₇)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁₋₇)-carbamoilo o nitrilo;

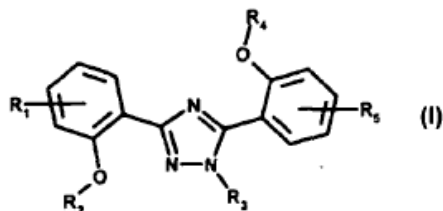
10 R₃ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₇), hidroxil-alquilo(C₁₋₇), halo-alquilo(C₁₋₇), carboxi-alquilo(C₁₋₇), alcoxi(C₁₋₇)-carbonil-alquilo(C₁₋₇), R₆R₇NC(O)-alquilo(C₁₋₇), arilo o aril-alquilo(C₁₋₇) no sustituido o sustituido, o heteroarilo o heteroaralquilo no sustituido o sustituido;

R₆ y R₇ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo(C₁₋₇), hidroxil-alquilo(C₁₋₇), alcoxi-alquilo(C₁₋₇), hidroxialcoxi-alquilo(C₁₋₇), amino-alquilo(C₁₋₇), N-alquil(C₁₋₇)amino-alquilo(C₁₋₇), N,N-di-alquil(C₁₋₇)amino-alquilo(C₁₋₇), N-(hidroxil-alquil(C₁₋₇))amino-alquilo(C₁₋₇), N,N-di(hidroxil-alquil(C₁₋₇))amino-alquilo(C₁₋₇) o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azaalíclico.

15 2. El complejo según la reivindicación 1, en el que R₁ es hidroxilo, R₃ es fenilo sustituido por carboxilo y R₅ es hidroxilo.

3. Un complejo según la reivindicación 1 o 2, para la utilización en un método para el tratamiento de una enfermedad sensible a la terapia con galio y/o a la terapia con un Compuesto de fórmula I,

en el que el compuesto de fórmula I es



20

en el que

R₁ y R₅ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo(C₁₋₇), alcoxi inferior, halo-alcoxi(C₁₋₇), carboxilo, carbamoilo, N-alquil(C₁₋₇)-carbamoilo, N,N-di-alquil(C₁₋₇)-carbamoilo o nitrilo;

25 R₂ y R₄ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno, alcanoilo C₁₋₇ o aroilo no sustituido o sustituido, o un radical que se puede eliminar bajo condiciones fisiológicas;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo(C₁₋₇), halo-alquilo(C₁₋₇), carboxi-alquilo(C₁₋₇), alcoxi(C₁₋₇)-carbonil-

alquilo(C₁₋₇), R₆R₇NC(O)-alquilo(C₁₋₇), arilo o aril-alquilo(C₁₋₇) no sustituido o sustituido, o heteroarilo o heteroaralquilo no sustituido o sustituido;

5 R₆ y R₇ simultáneamente o independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo(C₁₋₇), hidroxi-alquilo(C₁₋₇), alcoxi-alquilo(C₁₋₇), hidroxialcoxi-alquilo(C₁₋₇), amino-alquilo(C₁₋₇), N-alquil(C₁₋₇)-amino-alquilo(C₁₋₇), N,N-di-alquil(C₁₋₇)-amino-alquilo(C₁₋₇), N-(hidroxi-alquil(C₁₋₇))-amino-alquilo(C₁₋₇), N,N-di(hidroxi-alquil(C₁₋₇))-amino-alquilo(C₁₋₇) o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azaalíclico; p. ej. ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico o una de sus sales.

4. Un complejo de fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para la utilización en un método de tratamiento diagnóstico que potencia la captación de galio en órganos muy perfundidos.