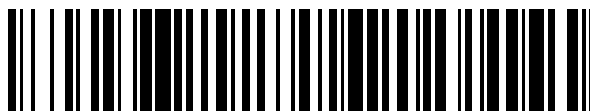


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 262**

51 Int. Cl.:

A01N 55/02 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2008 E 08770616 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2152084**

54 Título: **Método de fabricación de un complejo de rutenio**

30 Prioridad:

11.06.2007 US 943283 P

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

03.02.2014

73 Titular/es:

**NIKI PHARMA INC. (100.0%)
80 RIVER STREET, 5D
HOBOKEN, NJ 07030, US**

72 Inventor/es:

KEPLER, BERNHARD

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 441 262 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 fabricación de un complejo de rutenio

5 **Campo de la invención**

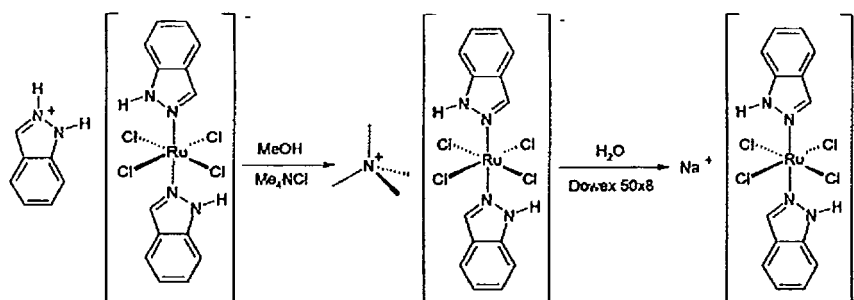
De manera general, la presente invención se refiere a síntesis química, y particularmente se refiere a un método de preparación de una sal de metal alcalino de *trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)].

10 **Antecedentes de la invención**

Se conoce un número de compuestos de rutenato en la técnica que son útiles como compuestos antitumorales. Véase por ejemplo la patente de EE.UU. N°. 4.843.069, la publicación PCT N°. WO 9736595 y la Publicación de Solicitud US N°. 2005032801. En particular, se ha comprobado que los compuestos *trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de sodio (KP1339) y *trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de indazolio (KP1099) de sal de compleja de rutenio son altamente potentes en la inducción de apoptosis en un amplio espectro de células cancerígenas. Véase por ejemplo, J. Cancer. Res. Clin. Oncol., 131(2): 101-10 (2005).

El documento WO 02/059135 describe composiciones que contienen un complejo de rutenio y un heterociclo, un método para la producción de los mismos, una sustancia farmacéutica que contiene dichas composiciones y un estuche.

Los métodos existentes de preparación de *trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de sodio (KP1339) en la técnica son incómodos. Por ejemplo, W. Peti y col., Eur. J. Inorg. Chem. 1999, 1551-1555 describe el siguiente esquema de síntesis.



En este método, debido a la solubilidad limitada de la sal de cloruro de tetrametilamonio, en la segunda etapa se requieren grandes volúmenes de disolvente. La eficacia del proceso es baja. Es necesario un proceso de síntesis alternativo mejorado.

Sumario de la invención

35 La presente invención proporciona un método eficaz y apropiado para proporcionar una sal de metal alcalino de *trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)].

Específicamente, la presente invención proporciona un método para preparar el compuesto *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)], donde M es un catión de metal alcalino, comprendiendo el método las etapas de: (1) hacer reaccionar, en una disolución acuosa o una mezcla de agua y un primer disolvente orgánico que es soluble en agua, *trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de indazolio, con una sal inorgánica de dicho catión M de metal alcalino, para formar el compuesto *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y una sal inorgánica de indazolio; y (2) someter a extracción dicho indazolio a partir de dicho *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] con un segundo disolvente orgánico que está seleccionado entre el grupo: hidrocarburos halogenados; hidrocarburos alifáticos; disolventes aromáticos; y disolventes de éter.

Las ventajas anteriores y otras y las características de la invención, y la manera como se logran, resultarán más evidentes tras la consideración de la siguiente descripción detallada de la invención tomada junto con los ejemplos adjuntos, que ilustran las realizaciones ejemplares.

50

Descripción detallada de la invención

Se proporciona un método para preparar el compuesto M-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)], donde M es un catión de metal alcalino. Generalmente, el método comprende las etapas de hacer reaccionar, en una disolución acuosa opcionalmente mezclada con un primer disolvente orgánico que es soluble en agua, *trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de indazolio con una sal inorgánica de dicho catión M de metal alcalino, para formar el compuesto M-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y una sal inorgánica de indazol; y retirar dicho indazol de dicho M-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] por medio de extracción con un segundo disolvente orgánico que está seleccionado entre el grupo: hidrocarburos halogenados; hidrocarburos alifáticos; disolventes aromáticos; y disolvente de éter.

Trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de indazolio es un compuesto conocido divulgado en, por ejemplo, la patente de EE.UU. N°. 4.843.069, la publicación PCT N°. WO 9736595 y la publicación de Solicitud de US N°. 2005032801. Por ejemplo, se puede obtener haciendo reaccionar cloruro de rutenio con un exceso de indazol para dar indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)].

De este modo, en el método de la presente invención, se hace reaccionar indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] con una sal inorgánica de un catión M de metal alcalino en una disolución acuosa opcionalmente mezclada con un disolvente orgánico soluble en agua. Por ejemplo, el compuesto indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] se puede disolver en primer lugar en una disolución acuosa opcionalmente mezclada con un disolvente orgánico soluble en agua, y posteriormente se añade al mismo la sal inorgánica de un catión M de metal alcalino. Alternativamente, se pueden mezclar el compuesto indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y la sal inorgánica de un catión M de metal alcalino, y se pueden disolver en una disolución acuosa opcionalmente mezclada con un disolvente orgánico soluble en agua. También alternativamente, la sal inorgánica de un catión M de metal alcalino se puede disolver en primer lugar en una disolución acuosa opcionalmente mezclada con un disolvente orgánico soluble en agua, y se usa la mezcla resultante para disolver el compuesto indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)].

Preferentemente, el compuesto indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y la sal inorgánica de un catión M de metal alcalino se mezclan y se disuelven en agua, preferentemente en una mezcla de agua y un disolvente orgánico soluble en agua. Preferentemente, el disolvente orgánico soluble en agua se puede mezclar completamente con agua sin separación de fases. Debe ser posible que la mezcla de una disolución acuosa o agua con el disolvente orgánico soluble en agua disuelva el compuesto de indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)]. Además, el disolvente orgánico no se debería coordinar sustancialmente con el rutenio. Ejemplos de disolventes orgánicos solubles en agua apropiados incluyen, pero sin limitarse a, THF, acetona, dioxano, alcohol soluble en agua (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, 2-propanol), acetonitrilo, piridina, DMF, DMSO y similares, y sus mezclas. Preferentemente, se usan THF y/o acetona. Cuando se mezcla una disolución acuosa o agua con un disolvente orgánico soluble en agua, la proporción de volumen con respecto a volumen de la disolución acuosa o agua con respecto a disolvente (v/v) puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:5, y preferentemente de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1. La proporción entre el compuesto indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y el líquido total (disolución acuosa opcionalmente mezclada con un disolvente orgánico) (p/v) puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:500, preferentemente de aproximadamente 1:90 - 1:200.

El catión M de metal alcalino puede ser un ión de metal alcalino, pero preferentemente es un catión de sodio o potasio. La sal inorgánica puede ser una sal de sulfato, acetato, hidrógeno carbonato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, formiato y similares. Preferentemente, la sal inorgánica no tiene una afinidad sustancial para coordinarse a rutenio. En una realización preferida, la sal inorgánica es dihidrogenofosfato de sodio (NaH₂PO₄) o uno de sus solvatos.

La proporción molar entre el compuesto de indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y la sal inorgánica puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50, preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, y de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,1 o 1:1,2.

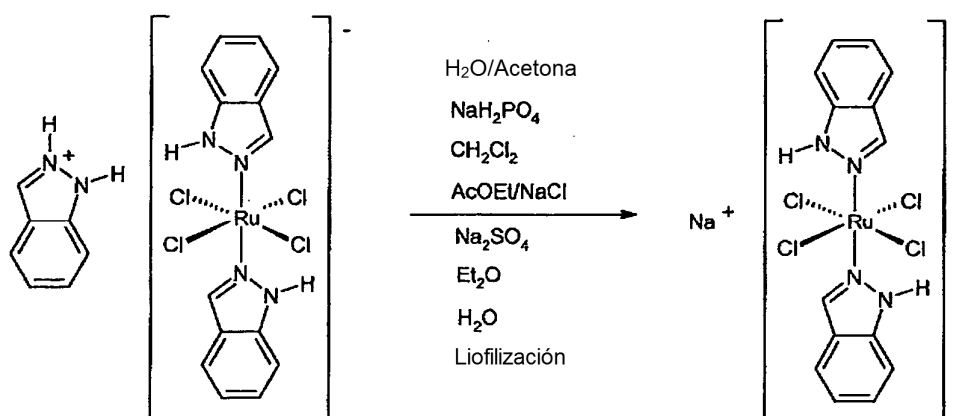
Una vez que se ha completado la reacción entre el compuesto de indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y la sal inorgánica, se retira el indazolio por medio de extracción con otro disolvente orgánico que no sea sustancialmente soluble en agua (el "disolvente de extracción de indazol"). Es decir, este disolvente de extracción de indazol no es sustancialmente miscible con agua, e indazol es sustancialmente soluble en este disolvente orgánico. Además, debe ser posible que el disolvente orgánico insoluble forme una fase separada del disolvente orgánico soluble en agua usado en la reacción descrita anteriormente. Ejemplos de disolvente de extracción de indazol incluyen, pero sin limitarse a, hidrocarburos halogenados tales como tetraclorometano, cloroformo, diclorometano y dicloroetano; hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, n-pentano, n-heptano, petroléter, ciclohexano, ciclopentano; sustancias aromáticas tales como benceno o tolueno; y éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico y MTBE. Se prefieren hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano.

Debido a que indazol es soluble en este disolvente orgánico insoluble en agua, se usa el disolvente orgánico insoluble en agua para extraer indazol de la fase acuosa o soluble en agua. Durante la extracción, se descarta la fase insoluble en agua que contiene indazol. La cantidad de disolvente orgánico insoluble en agua necesaria puede variar dependiendo de la cantidad de indazol objeto de extracción y del volumen de la mezcla de reacción descrita anteriormente, como comprenderá el experto artesano. La extracción tres o cuatro veces a una proporción de p/p entre el disolvente orgánico insoluble en agua y el compuesto indazolio-*trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de por ejemplo 1000:1 a 1:1, preferentemente de 600:1 a aproximadamente 10:1 puede, puede lograr una pureza suficiente en el resultado final de la fase acuosa.

Opcionalmente, tras la extracción de indazol, la sal de metal alcalino, se procesa de manera adicional el fluido acuoso que contiene *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)]. En una realización, el líquido acuoso que contiene *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] se somete a extracción con un disolvente orgánico polar que no sea sustancialmente soluble en agua, pero donde la sal de metal alcalino del complejo de rutenio sea sustancialmente soluble ("disolvente de extracción de complejo de rutenio"). Un ejemplo de dicho disolvente es acetato de etilo. La cantidad requerida de disolvente orgánico polar insoluble en agua puede variar dependiendo de la sal de metal alcalino del complejo de rutenio, como comprenderá el experto artesano. Por ejemplo, una proporción de p/v entre *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y el disolvente orgánico puede ser de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:500. Se puede repetir varias veces la etapa de extracción para obtener el mejor resultado. Preferentemente, antes de esta etapa de extracción, se satura el líquido acuoso que contiene *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] con una sal inorgánica neutra de catión M de metal alcalino para reducir la solubilidad de *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] en el líquido acuoso y forzar el paso a la fase orgánica durante la extracción. Sales apropiadas incluyen, pero sin limitarse a, sal de cloruro (por ejemplo, NaCl, KCl) y sal de sulfato (Na₂SO₄), y preferentemente se usa NaCl cuando M es sodio.

Tras la extracción, se puede precipitar *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] a partir de la fase orgánica, es decir, mezclando el disolvente de extracción de complejo de rutenio con otro disolvente orgánico menos polar ("disolvente de precipitación"). Ejemplos de dicho disolvente menos polar incluyen, pero sin limitarse a, éteres tales como éter etílico (por ejemplo, éter dietílico), éter de metilo y terc-butilo, éter de petrol; e hidrocarburos tales como n-pentano, n-hexano y ciclohexano; y sus combinaciones. La cantidad requerida de disolvente de precipitación orgánico menos polar puede variar dependiendo de la cantidad de sal de metal alcalino del complejo de rutenio y del volumen de la fase orgánica polar, es decir, el disolvente de extracción del complejo de rutenio, como comprenderá el experto artesano. Por ejemplo, una proporción p/v entre *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y el disolvente de precipitación puede ser de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:500. Preferentemente, la etapa de precipitación/recristalización se lleva a cabo de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 25 °C, preferentemente de aproximadamente 3 °C a aproximadamente 10 °C, más preferentemente a aproximadamente 5 °C. Los precipitados/ *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] cristalino se pueden filtrar y lavar con el mismo disolvente de precipitación o con un disolvente de precipitación diferente. Opcionalmente, los precipitados/ *M-trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] cristalino se pueden redissolver en agua y se pueden liofilizar.

Ejemplo



Se disolvieron 343 g (573 nMol) de *trans*-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de indazolio en una mezcla de 411 g (2,98 Mol) de NaH₂PO₄ H₂O y 23 litros de agua y 8,6 litros de acetona. Se agitó la mezcla hasta obtener una disolución transparente, y se sometió a extracción con 3, x 34 litros de CH₂Cl₂ y se descartó la fase de CH₂Cl₂. Se sometió a extracción la fase acuosa con 34 litros de acetato de etilo (100 partes) bajo saturación con NaCl (~ 3,4 kg). Se secó la fase de acetato de etilo sobre Na₂SO₄ (~ 3,4 kg) y se precipitó el producto por medio de adición de 68,5

ES 2 441 262 T3

litros de éter dietílico y agitando durante 3 horas a 5 °C. Se filtró el precipitado y se lavó con 3 x 1,7 litros de éter dietílico. Tras redisolución con 17 litros de agua, se liofilizó el producto hasta que la pérdida de peso fue < un 0,1 % / 4 h. El rendimiento fue de 118 g de un sólido de color naranja a marrón (un 41 % del teórico).

- 5 Para purificación adicional, se suspendieron 112 g (223 mMol) del producto anterior en 1100 ml de acetato de etilo, y se agitó la suspensión durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se filtró el producto y se lavó dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Tras redisolución en 4200 ml de agua, se liofilizó el producto hasta que la pérdida de peso es < un 0,1 % / 4h. Se obtuvieron 103 g de un sólido de color naranja a marrón (un 93 % del teórico).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el compuesto M[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)], donde M es un catión de metal alcalino, que comprende las etapas de,
- 5 hacer reaccionar, en una disolución acuosa o una mezcla de una disolución acuosa y un primer disolvente que sea soluble en agua, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de indazolio con una sal inorgánica de dicho catión M de metal alcalino, para formar el compuesto M[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y una sal inorgánica de indazol; y retirar dicho indazol de dicho M[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] por medio de extracción con un segundo
- 10 disolvente orgánico que está seleccionado entre el grupo; hidrocarburos halogenados; hidrocarburos alifáticos; disolventes aromáticos y disolventes de éter.
2. Un método para preparar el compuesto M[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)], donde M es un catión de metal alcalino, que comprende:
- 15 disolver trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de indazolio en una disolución acuosa o una mezcla de una disolución acuosa y un primer disolvente orgánico que sea soluble en agua; hacer reaccionar dicho trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de indazolio con una sal inorgánica de dicho catión M de metal alcalino para formar el compuesto M[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] y una sal inorgánica de indazol; y
- 20 someter a extracción dicho indazol a partir de dicho M[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] con un segundo disolvente orgánico que está seleccionado entre el grupo: hidrocarburos halogenados; hidrocarburos alifáticos; disolventes aromáticos y disolventes de éter.
3. El método de la reivindicación 2, donde M es sodio, y dicha sal de sodio de dicho catión M de metal alcalino es dihidrogenofosfato de sodio.
- 25
4. Un método de preparación del compuesto trans[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de sodio, que comprende las etapas de, hacer reaccionar, en una disolución acuosa opcionalmente mezclada con un primer disolvente orgánico que sea soluble en agua, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de indazolio con una sal inorgánica de sodio, para formar el compuesto trans[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio y una sal inorgánica de
- 30 indazol; y retirar dicho indazol de dicho trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de sodio por medio de extracción con un segundo disolvente orgánico que está seleccionado entre el grupo: hidrocarburos halogenados; hidrocarburos alifáticos; disolventes aromáticos y disolventes de éter.
- 35
5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el segundo disolvente orgánico está seleccionado entre el grupo: tetraclorometano, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, n-hexano, n-pentano, n-heptano, petroléter, ciclohexano, ciclopentano, benceno, tolueno, dietiléter, diisopropiléter y MTBE.
- 40
6. Un método de preparación del compuesto trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de sodio, que comprende las etapas de:
- (1) hacer reaccionar, en una disolución acuosa opcionalmente mezclada con un primer disolvente orgánico escogido entre acetona o THF o una de sus mezclas, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de indazolio con NaH_2PO_4 , para formar el compuesto trans(tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de sodio y una sal de
- 45 dihidrofosfato de indazol;
- (2) retirar dicho indazol de dicho trans[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de sodio por medio de extracción con CH_2Cl_2 ;
- (3) someter a extracción el trans[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de sodio resultante de la etapa (2) con acetato de etilo bajo saturación con NaCl; y
- 50 (4) precipitar el trans[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] de sodio procedente de la etapa (3) por medio de adición de éter dietílico.