

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 271**

51 Int. Cl.:

C07F 15/00 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2014 PCT/EP2014/068672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16034214**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2014 E 14761322 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 3189064**

54 Título: **Complejo de platino (IV) con eficacia antitumoral aumentada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
03.12.2018

73 Titular/es:

**VUAB PHARMA A.S. (100.0%)
Vltavská 53
252 63 Roztoky, CZ**

72 Inventor/es:

**KYSILKA, VLADIMÍR;
MENGLER, JAN;
HAVLOVIC, KAREL;
KACER, PETR y
CERVENÝ, LIBOR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 692 271 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 (IV) con eficacia antitumoral aumentada

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un nuevo complejo de platino (IV) con una eficacia antitumoral sustancialmente mayor. La invención describe además un proceso para preparar dicho complejo y una composición farmacéutica para la terapia de enfermedades tumorales que contienen dicho complejo.

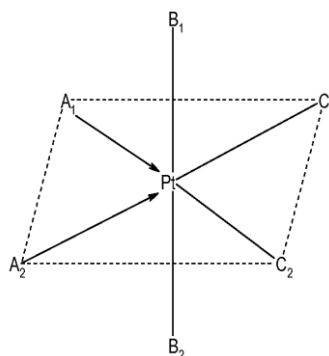
10

Antecedentes de la invención

Los complejos de platino (II), por ejemplo, el cisplatino, el carboplatino o el oxaliplatino, son citostáticos (CTS) utilizados ampliamente y durante mucho tiempo en la terapia de enfermedades tumorales. Sus ventajas son una muy buena experiencia clínica y buena eficacia antitumoral. Una gran ventaja del CTS de platino es que destruyen las células cancerosas ya existentes mediante una reticulación directa de su ADN celular, en particular en los sitios de guanina. Además, el CTS de platino induce la activación de quinasas de estrés, lo que resulta en un aumento de la expresión de los receptores de muerte en la superficie celular y un aumento de la transcripción y traducción del ligando de muerte soluble (ligando FAS). Esto conduce a la activación de la vía apoptótica del receptor externo. El CTS de platino, que se une preferentemente a la guanina, también inhibe los telómeros que tienen secuencias frecuentes de TTAGGG ricas en guanina. Por lo tanto, los efectos del CTS de platino son sorprendentemente pluripotentes y son particularmente adecuados para la terapia combinada del cáncer con otros agentes CTS, incluidos los inhibidores dirigidos a las vías de señalización celular. Los inconvenientes del CTS de platino (II) derivan de la misma acción sobre el ADN celular tanto en células cancerígenas como en las células sanas, lo que produce efectos secundarios graves y toxicidad. También existe la imposibilidad de administración oral debido a su gran reactividad y menos estabilidad después de la administración. También se describe una resistencia adquirida de los tumores contra el cisplatino después de su uso a largo plazo.

El CTS de platino, así como otros CTS que incluyen inhibidores dirigidos, son xenobióticos y son capturados, destruidos y eliminados rápidamente por los sistemas inmunes y enzimáticos después de su administración al cuerpo. Como consecuencia, una pequeña porción residual de la dosis administrada llega al tejido canceroso seleccionado. Por lo tanto, la mejora de la estabilidad del CTS de platino es de suma importancia. Además, una membrana celular lipofílica limita fundamentalmente la penetración de cualquier fármaco, incluido el CTS de platino en la célula y solo una parte de la porción residual de la dosis alcanza el entorno intracelular. Dado que el mecanismo de acción de reticulación del ADN por el CTS de platino requiere la entrada a las células, la capacidad del CTS de platino para atravesar las membranas celulares lipofílicas es de suma importancia. Una vez que la parte de la porción residual de la dosis alcanza el ambiente intracelular, se reduce simultáneamente y se destruye su acción terapéutica por el sistema enzimático con glutatión y los metabolitos degradados se eliminan de las células por el aumento de flujo de salida por medio de p-glicoproteína. Por lo tanto, la eficacia terapéutica del CTS de platino y su degradación y eliminación del cuerpo después de su administración es una variable de competencia cinética en el tiempo.

Los complejos de platino (IV) son una clase relativamente nueva de fármacos anticancerígenos de platino que ofrecen, a diferencia de los complejos de platino (II), mejor estabilidad, mayor lipofilidad, menos toxicidad y posibilidad de administración oral. También superan la resistencia tumoral al cisplatino. La eficacia antitumoral más interesante la tiene el complejo de platino (IV) de la fórmula general (I) con la configuración geométrica cis, trans, cis de los ligandos alrededor del ion central Pt (IV):



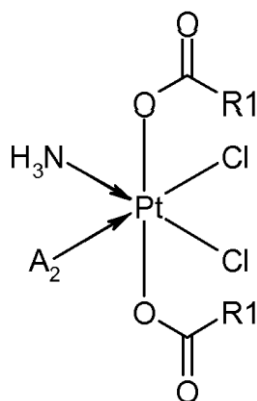
(I)

50

A₁ y A₂ son aminoligandos ecuatoriales que permanecen en el complejo de platino. B₁ y B₂ son ligandos axiales que deben reducirse a especies de platino (II) en el entorno intracelular. C₁ y C₂ son ligandos de salida ecuatoriales que se hidrolizan a especies reactivas de aqua-platino (II) que luego crean complejos reticulados firmes con el ADN celular, en particular en los sitios de guanina, lo que conduce a la apoptosis celular.

En otros texto y ejemplos de realización, la abreviatura "c-t-c" se usa para la configuración "cis-trans-cis" de los ligandos con el fin de especificar la estereoquímica de los ligandos alrededor del ion Pt (IV) central cuando se agrupan por pares en el orden escrito. Se describe información básica sobre las estructuras optimizadas de los complejos de platino (IV) "c-t-c", sobre su eficacia antitumoral y sobre un proceso para la preparación de tales complejos, por ejemplo, en los documentos EP 0 328 274 (Johnson Matthey, Inc.), EP 0 423 707 (Bristol-Myers Squibb Co.) y US 6,503,943 (Lachema, a.s.).

El complejo de platino (IV) más prometedor en lo anterior tiene la fórmula (II):



(II)

donde R₁ es metilo y A₂ es ciclohexilamina (el complejo con el nombre comercial "Satraplatino", véase EP 0 328 274) o 1-adamantilamina (el complejo tiene el nombre de código "LA-12", véase US 6,503,943). Los complejos de platino con efectos antitumorales están descritos por J. Kasparkova et al. en Molecular Pharmacology 70 (5), 2006,1708-1717. La ciclohexilamina o 1-adamantilamina es un aminoligando altamente lipófilo que mejora la lipofilidad del complejo de platino (IV) y su penetración a través de la membrana de la célula lipídica que resulta como consecuencia en la mejora de la eficacia antitumoral. Existe la opinión de los expertos de que el grupo R₁ contiene preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alifática o de 3 a 7 átomos de carbono en el ciclo de carbono (ver EP 0 328 274, página 3, línea 12 y más), más preferiblemente 3 (véase ibid, reivindicación 3). Satraplatino y LA-12 representan el mejor estado de la técnica en este tipo de complejos de platino que ofrecen la posibilidad de administración oral y superan la eficacia in vitro de cisplatino y la resistencia al cisplatino. Sin embargo, llevan más de diez años en pruebas clínicas con resultados promedio que no confirman su excelente potencial antitumoral in vitro.

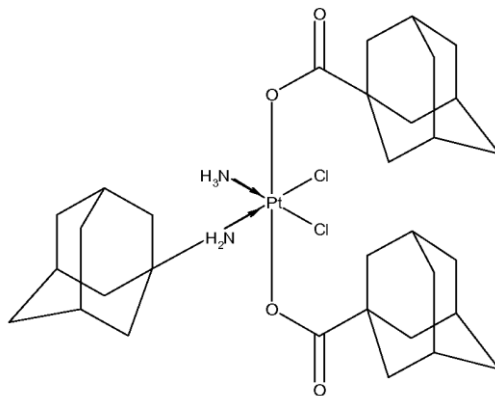
El adamantano es triciclo (3.3.1.1^{3,7}) decano que tiene una estructura única, altamente lipofílica y altamente simétrica como el diamante. Se propusieron derivados de adamantilo para mejorar las propiedades de muchos compuestos que incluyen fármacos en la técnica anterior, por ejemplo, Chem. Rev. 2013, nº 113, 3516. A pesar de que los derivados de adamantilo ofrecen una herramienta excelente para mejorar la estabilidad y la lipofilidad de los medicamentos, aún no se ha explotado completamente en los complejos de platino (IV). Se han descrito solo muy pocos complejos de platino con el grupo 1-adamantilo en la técnica anterior; además, estos complejos contenían el único grupo 1-adamantilo. Estaba junto a LA-12 su análogo de Pt (IV) con la configuración de ligandos "todos trans" (J. Inorg. Biochem. 2008, nº 102, 1077) y otros análogos de Pt (II) de cisplatino que tienen 1-adamantilamina en configuración "cis" (Gynecol. Oncol. 2006, nº 102, 32) y "trans" (J. Inorg. Biochem. 2008, nº 102, 1077) que tuvieron, sin embargo, una baja eficacia antitumoral.

Los complejos de "c-t-c" platino (IV) de acuerdo con la fórmula (I) con diferentes ligandos de carboxilato axial B₁ y B₂ se preparan generalmente mediante la reacción de abundancia de anhídrido de ácido carboxílico apropiado con intermediario "c-t-c" Pt(C₁,C₂)(OH)₂(A₁,A₂) (por ejemplo, EP 0 328 274, ejemplos 1 a 5; J. Med. Chem. 1997, 40, 112). La reacción generalmente toma varios días a temperatura ambiente, los rendimientos están entre 23-87% y la pureza está entre 70-95%. La purificación adicional es necesaria para alcanzar una pureza superior al 98% con un rendimiento de aproximadamente el 68% en el caso de Satraplatino (ver CN 1557821). El uso de más cloruro reactivo de ácido carboxílico en lugar de su anhídrido para disminuir el tiempo de reacción es posible, pero el rendimiento es solo del 14% (ver EP 0 328 274, Ejemplo 8).

Por lo tanto, todavía existe una necesidad continua de nuevos complejos de platino (IV) con eficacia antitumoral mejorada para la terapia de enfermedades tumorales.

Resumen de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un complejo de platino (IV) con configuración "cis-trans-cis" de los ligandos de la fórmula (III):



(III)

Sorprendentemente, encontramos que la introducción de más de un grupo 1-adamantilo en el complejo de platino (IV) de fórmula (II) es posible debido a la masa del ion central Pt (IV) y que el complejo de platino (IV) de la fórmula (III) de la presente invención, en lo sucesivo denominada también TU-31 o "c-t-c" $\text{PtCl}_2(\text{1-adamantilcarboxilato})_2(\text{NH}_3, \text{1-adamantilamina})$, excede significativamente los mejores complejos Satraplatino temporales de "c-t-c" Pt(IV), y LA-12 en la eficacia antitumoral Cl_{50} (Cl_{50} = concentración inhibitoria máxima media del compuesto que inhibe funciones biológicas o bioquímicas específicas). Sin estar limitados por la teoría, dichos efectos pueden explicarse por un aumento sustancial tanto de la lipofilidad como de la estabilidad de TU-31, lo que resulta en una mejor penetración a través de la membrana de la célula lipídica y una mejor estabilidad en el cuerpo mediante una protección espacial del ion central Pt (IV) por tres grupos 1-adamantilo voluminosos, altamente lipófilos y simétricos. Probamos una dependencia de Cl_{50} del complejo de platino (IV) de fórmula (II), donde R_1 es metilo, sobre la estructura y lipofilidad del aminoligando A_2 ecuatorial y encontramos que no hay una dependencia clara pero que los mejores resultados tuvieron 1-adamantilamina como el aminoligando A_2 ecuatorial (es decir, complejo LA-12). Además, probamos la dependencia de la Cl_{50} del complejo de platino (IV) de fórmula (II) con 1-adamantilamina como ligando A_2 ecuatorial, sobre la estructura y lipofilidad del grupo R_1 en los ligandos de carboxilato axial y encontramos que no hay una clara dependencia de acuerdo con la técnica anterior pero con la sorprendente excepción de los mejores resultados con el grupo 1-adamantilo como el grupo R_1 , que es un descubrimiento nuevo y sorprendente. Además, encontramos que el ligando de 1-adamantilcarboxilato en sí mismo tiene una baja citotoxicidad y, por lo tanto, TU-31 también ofrece una mejora del índice terapéutico. Los cloruros como sustancias fisiológicas se prefieren como ligandos salientes en la TU-31.

La TU-31 no solo tiene los mejores resultados de Cl_{50} in vitro con respecto a Satraplatino o LA-12, sino que también ofrece una mejora de la eficacia antitumoral "in vivo" debido a la lipofilidad y estabilidad sustancialmente aumentadas.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar el complejo de platino (IV) de fórmula (III) por reacción de "c-t-c" $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3, \text{1-adamantilamina})$ con cloruro de 1-adamantilcarbonilo y una amina en un disolvente aprótico no polar, preferiblemente 1,4-dioxano. Preferiblemente, la amina es piridina o trietilamina. La más preferida es la piridina.

La piridina se utilizó con éxito en una técnica anterior como eliminador de HCl y un disolvente en una reacción descrita, por ejemplo, en los documentos US 4.604.463, ejemplos 2 y 3, columna 16, línea 25, pero encontramos con sorpresa que el uso de la piridina como disolvente dificulta gravemente una conversión de esta reacción y que se prefieren usar 1-2 cantidades estequiométricas de piridina con respecto al cloruro de 1-adamantil-carbonilo para la conversión exitosa de "c-t-c" $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3, \text{1-adamantilamina})$ al complejo de platino (IV) de fórmula (III).

En una realización preferida de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el complejo de platino (IV) de fórmula (III) mediante la reacción de "c-t-c" $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3, \text{1-adamantilamina})$ con cloruro de 1-adamantilcarbonilo y piridina en un disolvente aprótico no polar, preferiblemente 1,4-dioxano, en una relación estequiométrica o molar de piridina a cloruro de 1-adamantilcarbonilo de 1 a 2 partes de piridina a 1 parte de cloruro

1-adamantilcarbonilo, preferiblemente en una relación de 2 a 1, preferiblemente en una relación de 1,5 a 1, lo más preferiblemente en una relación de 1 a 1.

Se usó CH_2Cl_2 en una técnica anterior como solvente para preparar otro complejo de platino (IV) con el uso de cloruro de propionilo y trietilamina como eliminador de HCl, pero el rendimiento fue solo del 14%, ver EP 0 328 274, ejemplo 8, p.5, línea 20. Encontramos con sorpresa que el uso de 1,4-dioxano como un disolvente aprótico no polar en lugar de CH_2Cl_2 dio un muy buen rendimiento y calidad del complejo de platino (IV) de la fórmula (III).

En una realización preferida, el presente proceso se lleva a cabo durante 0,5 a 6 horas, preferiblemente 1 a 5 horas, preferiblemente 1 a 4 horas.

El presente proceso se realiza preferiblemente a una temperatura de 19 a 26 °C, preferiblemente de 20 a 24 °C, preferiblemente de 20 a 22°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

Preferiblemente, el producto precipita del solvente y las impurezas relacionadas permanecen en el solvente.

En una realización preferida, el producto se separa, por ejemplo, por filtración o centrifugación, preferiblemente se lava con agua y disolvente y preferiblemente se seca al vacío a temperatura elevada. El rendimiento del producto es preferiblemente superior al 80% con una pureza superior al 98%, preferiblemente superior al 98,5%, preferiblemente del 98,6%.

La presente invención también se refiere a un complejo de platino (IV) de la fórmula (III), que se puede obtener, en particular se obtiene, mediante un proceso de la presente invención.

De acuerdo con el tercer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para la terapia de enfermedades tumorales que contienen TU-31 y al menos un aditivo lipófilo y farmacéuticamente aceptable como un aglutinante, un vehículo o un agente tensioactivo.

En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se caracteriza por tener un contenido de TU-31 de 0,5 a 50%, preferiblemente de 1 a 45%, preferiblemente de 5 a 40%, preferiblemente de 10 a 30% en peso, basado en el peso total de la composición.

Se encontró que la TU-31 es muy compatible con los aglutinantes, vehículos o surfactantes más lipófilos y farmacéuticamente aceptables debido a su alta lipofilia. También encontramos con sorpresa que TU-31 es incluso soluble en los aglutinantes, vehículos o surfactantes lipófilos y farmacéuticamente aceptables a temperatura elevada, preferiblemente en Gelucire 50/13 (también llamado glicéridos de estearoil macrogol-32) como surfactante preferido a una temperatura de alrededor de 60 °C. Esta solución y/o suspensión de fusión en caliente da como resultado la solución sólida y/o la suspensión de la TU-31 en Gelucire 50/13 después de su enfriamiento. La proporción de la solución y/o suspensión en la composición depende del contenido de TU-31 en Gelucire 50/13. El surfactante Gelucire 50/13 también protege a TU-31 contra la acción agresiva del jugo gástrico hidrofílico en el tracto digestivo, en particular en el estómago, después de la administración oral. Confirmamos la estabilidad de TU-31 en la composición con el agente tensioactivo Gelucire 50/13 en 0,1 N-HCl a 37 °C durante al menos 1 hora. Además, el agente tensioactivo Gelucire 50/13, emite completa, o al menos parcialmente TU-31 en la fase hidrófila externa del tracto digestivo, lo que aumenta la biodisponibilidad de TU-31 del sistema gastrointestinal después de la administración oral. La composición farmacéutica sólida resultante que comprende TU-31 y Gelucire 50/13 puede desintegrarse mediante procedimientos generalmente conocidos y luego incluirse en cápsulas de gelatina dura o hidroxipropil metil celulosa o en cápsulas o perlas de gelatina blanda. La presente invención también proporciona en una realización preferida una composición farmacéutica líquida, preferiblemente una emulsión acuosa de TU-31 en Gelucire 50/13.

Por lo tanto, en una realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el complejo de platino (IV) de fórmula (III) de la presente invención y los glicéridos de estearoil macrogol-32 (Gelucire 50/13).

La adición de un excipiente sólido inerte, por ejemplo, celulosa microcristalina, puede contemplarse adicionalmente para lograr las propiedades físicas deseadas de la composición.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está destinada al tratamiento de enfermedades tumorales, preferiblemente tumores malignos, preferiblemente por administración oral. Por consiguiente, en una realización preferida, el presente complejo de platino de fórmula (III) y/o la presente composición puede formularse en forma de soluciones, suspensiones, cápsulas, comprimidos, píldoras, etc., preferiblemente en forma estéril.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, el presente complejo de platino (IV) de fórmula (III) se proporciona para uso en un método para tratar enfermedades tumorales.

Otras realizaciones preferidas son el objeto de las reivindicaciones dependientes.

La invención se explica e ilustra adicionalmente, pero no se limita, mediante los siguientes ejemplos de realización.

5 Ejemplo 1:

Síntesis de complejos de platino (IV) de acuerdo con la fórmula (II) y (III)

10 a) Síntesis de intermedios clave "c-t-c" $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3, \text{alquilo o cicloalquilamina o policicloalquilamina})$

La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general descrito en la patente US 6.503.943, ejemplo 2a, columna 4, línea 45 y más.

15 b) Síntesis de "c-t-c" $\text{PtCl}_2(\text{alquilcarboxilato})_2(\text{NH}_3, \text{alquilo o cicloalquilamina o policicloalquilamina})$, es decir, los complejos de platino (IV) de acuerdo con la fórmula (II)

La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general descrito en el documento EP 0 328 274, ejemplos 1 a 5, página 4.

20 c) Síntesis de TU-31, es decir, "ctc" $\text{PtCl}_2(1\text{-adamantilcarboxilato})_2(\text{NH}_3, 1\text{-adamantilamina})$.

La síntesis se realizó en ausencia de luz. 1,0 g de "ctc" $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3, 1\text{-adamantilamina})$ con una pureza del 99% (2,1 mmol), 20 ml de 1,4-dioxano con una pureza >99%, 1,05 ml de piridina con una pureza >99% (12,9 mmol) y 2,2 g de cloruro de 1-adamantanocarbonilo con una pureza >95% (10,5 mmol) se agitaron 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 8 horas. El TU-31 precipitado se separó por filtración, se lavó repetidamente con agua y 1,4-dioxano y luego se secó al vacío a 45°C. El rendimiento de la TU-31 fue de 1,43 g (86% basado en la teoría) y la pureza fue de 98,6% (por HPLC).

30 Ejemplo 2:

Preparación de una composición farmacéutica de TU-31, es decir, "c-t-c" $\text{PtCl}_2(1\text{-adamantilcarboxilato})_2(\text{NH}_3, 1\text{-adamantilamina})$ con Gelucire 50/13

35 Se calentaron 1,0 g de TU-31 y 4,0 g de Gelucire 50/13 a 65 °C para crear una masa fundida amarilla. Esta masa fundida se vertió en un molde de polipropileno y se enfrió durante 1 hora a -18 °C. La composición sólida se rallaba entonces mecánicamente en partículas, cada una pesaba aproximadamente 5 mg y contenía el 20% en peso del TU-31. La composición rallada se introdujo en cápsulas de hidroxipropil metil celulosa con una dosis de 1,0 g de la composición que contiene 200 mg de la sustancia activa por cada cápsula.

40 Ejemplo 3:

Determinación de la citotoxicidad in vitro CI_{50} de complejos de platino (IV) preparados

Abreviatura de compuestos usados:

45 DMSO: dimetilsulfóxido

PBS: solución salina tamponada con fosfato

XTT: sal 2,3-bis- (2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil) -2H-tetrazolio-5-carboxanilida

PMS: N-metil-dibenzopirazinmetilsulfato

50 FBS : suero fetal bovino

NEAA: aminoácidos no esenciales

L-glu: L-glutamina

DMEM: Medio Eagle modificado de Dulbecco (SigmaAldrich)

55 PMS: metosulfato de fenazina

Compuestos probados:

Los complejos de platino (IV) de acuerdo con la especificación de las tablas

60 Líneas de células tumorales utilizadas:

Adenocarcinoma de mama MCF-7

Adenocarcinoma de colon CaCo-2

leucemia promieliótica HL60

65 carcinoma de ovario resistente a cisplatino A2780/cis

Cáncer de próstata LNCaP

Carcinoma de pulmón COR-L23

Condiciones de cultivo: 37 °C, 5% CO₂

Medio de crecimiento: DMEM, 10% de FBS, L-glut 2 mM, NEAA 100x

5 Procedimiento de trabajo:

10 Los compuestos probados se disolvieron en DMSO y se diluyeron con PBS hasta el intervalo de concentración ensayado justo antes de la adición a las líneas celulares en los pocillos. Se usó PBS como control positivo, se usó DMSO en una concentración final del 20% como control negativo. Todas las concentraciones de compuestos se ensayaron por triplicado. Cada determinación se llevó a cabo dos veces y se cegó para el experimentador. Las pruebas se realizaron en una placa de 96 pocillos. La dosis de células tumorales fue de aproximadamente $2,5 \times 10^4$ células por pocillo, la dosis de medio de crecimiento fue de 100 μ l por pocillo. Después de 24 horas, el medio de crecimiento se aspiró y se agregaron a los pocillos 80 μ l de medio de crecimiento fresco y 20 μ l de solución con diferente concentración de la sustancia analizada. Después de 72 horas, el medio fue aspirado y se agregaron a los pozos 100 μ l de una solución de reactivo OptiMem que contenía XTT y PMS. Después de otras 4 horas, la absorbancia se midió a 450 nm (la referencia fue a 630 nm). Los resultados como CI₅₀ se evaluaron a partir del gráfico de la viabilidad normalizada de las células trazadas frente al logaritmo de la concentración de la sustancia.

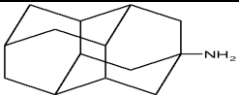
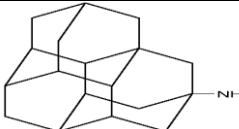
Ejemplo 4:

20 Estudio de una dependencia de CI₅₀ de complejos de platino (IV) de acuerdo con la fórmula (II) de la estructura y lipofilidad del aminoligando ecuatorial A₂, en donde el grupo R₁ es metilo

25 Los complejos de platino (IV) de acuerdo con la fórmula (II) en donde el grupo R₁ es metilo y el grupo A₂ es diferente, se prepararon aminocompuestos de acuerdo con el ejemplo 1. Se utilizaron las líneas celulares tumorales MCF-7 (adenocarcinoma de mama) y CaCo-2 (adenocarcinoma de colon). Las CI₅₀ se midieron según el procedimiento del ejemplo 3. Se utilizaron cisplatino y oxaliplatino comercialmente disponibles como compuestos de referencia. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

30 Tabla 1: Un estudio de la dependencia de la CI₅₀ de los complejos de platino (IV) de acuerdo con la fórmula (II) de la estructura y la lipofilidad del aminoligando ecuatorial A₂, grupo R₁ es metilo

Nº de complejo Pt (IV)	grupo R ₁ en ligandos axiales	El aminoligando ecuatorial A ₂	CI ₅₀ (μ mol)	
			línea celular tumoral MCF-7	línea celular tumoral CaCo-2
1.	CH ₃ -	NH ₃	137,0	56,1
2.	CH ₃ -		168,0	71,3
3. (Satraplatino)	CH ₃ -		27,2	12,7
4. (LA-12)	CH ₃ -		9,6	9,3
5.	CH ₃ -		18,3	109,4
6.	CH ₃ -		45,5	39,3
7.	CH ₃ -		317,8	478,5

8.	CH ₃ -		9,5	104,6
9.	CH ₃ -		45,6	14,0
10.	-	Complejo de referencia-cisplatino Pt (II)	53,4	70,5
11.	-	Complejo de referencia-oxaliplatino Pt (II)	46,5	55,7

De los resultados de la Tabla 1 se desprende que:

1. No existe una relación clara entre el tipo y la lipofilidad del aminoligando ecuatorial A₂ e Cl₅₀.

2. Los mejores resultados lo tienen el complejo de platino (IV) con ligando ecuatorial de 1-adamantilamina que está de acuerdo con la técnica anterior.

3. Un cambio del esqueleto 1-adamantilo al esqueleto 3,5-dimetil-1-adamantilo da como resultado un empeoramiento de la eficacia antitumoral, probablemente debido al empeoramiento de la simetría del grupo 1-adamantilo. Una alta simetría del esqueleto 1-adamantano como los diamantes es probablemente importante en este tipo de complejos de platino (IV).

4. Un cambio del esqueleto de 1-adamantilo al esqueleto de 2-adamantilo también resulta en un empeoramiento de la eficacia antitumoral, probablemente debido al empeoramiento de la protección espacial del ion central Pt (IV).

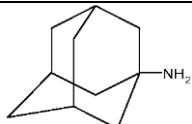
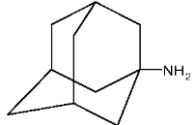
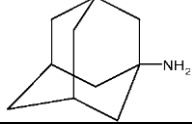
5. Un aumento de la distancia entre el esqueleto 1-adamantano y el ion central Pt (IV) da como resultado un empeoramiento de la eficacia antitumoral, probablemente debido al empeoramiento de la protección espacial del ion central Pt (IV).

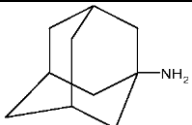
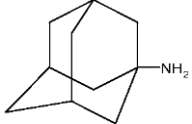
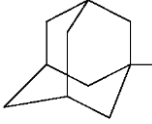
Ejemplo 5:

Estudio de una dependencia de Cl₅₀ de los complejos de platino (IV) de acuerdo con la fórmula (II) de la estructura y lipofilidad del grupo R₁, el ligando amino ecuatorial A₂ es 1-adamantilamina

Los complejos de platino (IV) de acuerdo con la fórmula (II) en donde A₂ es 1-adamantilamina y el grupo R₁ es diferente. Se prepararon alquilo o 1-adamantilo de acuerdo con el ejemplo 1. Se utilizaron las líneas celulares tumorales MCF-7 (adenocarcinoma de mama) y CaCo-2 (adenocarcinoma de colon). La Cl₅₀ se midió de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Un estudio de dependencia de Cl₅₀ de los complejos de platino (IV) de acuerdo con la fórmula (II) en la estructura y lipofilidad del grupo axial R₁, el aminoligando ecuatorial A₂ es 1-adamantilamina.

Nº de complejo Pt (IV)	Ligando A ₂	Grupo R ₁	Cl ₅₀ (μmol)	
			MCF-7	CaCo-2
1.		CH ₃ -	9,6	9,3
2.		(CH ₃) ₃ C-	5,4	4,5
3.		CH ₃ (CH ₂) ₆ -	10,0	10,2

4.		$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$	39,2	67,1
5.			4,1	1,9

De los resultados de la Tabla 2 se desprende que:

1. No existe una relación clara entre el número de átomos de carbono en la cadena alifática del grupo R_1 . El LA-12 con el grupo metilo como R_1 tuvo buenos resultados, pero el complejo de platino con el grupo terc-butilo como R_1 parece ser el mejor entre todas las cadenas alifáticas probadas que está de acuerdo con lo anterior (ver EP0328274, la reivindicación 1-3).
2. El grupo 1-adamantilo sorprendentemente supera todos los grupos analizados R_1 , incluido el grupo terc-butilo.

Ejemplo 6:

- Comparación de la Cl_{50} de la TU-31, es decir, el complejo de platino (IV) de la fórmula (III), con el complejo de oxaliplatino platino (II) de referencia y el mejor complejo de platino (IV) temporal LA-12 en el panel tumoral de líneas celulares más amplio.

Panel de línea celular de tumor probado:

- Adenocarcinoma de mama MCF-7
- Adenocarcinoma de colon CaCo-2
- leucemia promielocítica HL60
- carcinoma de ovario resistente a cisplatino A2780/cis
- Cáncer de próstata LNCaP
- Carcinoma de pulmón COR-L23

- Tabla 3: Una comparación de Cl_{50} de TU-31, que significa que el complejo de platino (IV) de fórmula (III), con el complejo de oxaliplatino platino (II) de referencia y el mejor complejo de platino (IV) temporal LA-12 en el panel tumoral de líneas celulares más amplio.

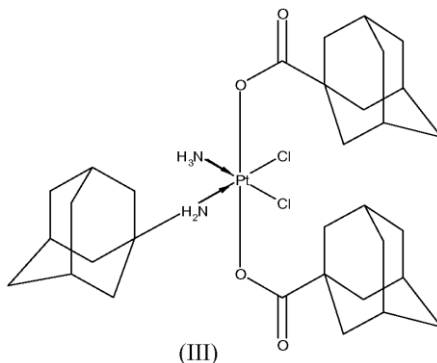
Tipo de complejo de platino	Cl_{50} (μmol)					
	MCF-7	CaCo-2	HL-60	A2780/cis	LNCaP	COR-L23
complejo oxaliplatino Pt (II)	46,5	55,7	0,4	> 132	0,5	> 141
complejo Pt (IV) LA-12	9,6	9,3	0,2	8,6	1,8	6,1
complejo Pt (IV) TU-31	4,1	1,9	0,1	1,5	4,8	8,0

De los resultados de la Tabla 3 se desprende que:

1. El TU-31, es decir, el complejo de platino (IV) de acuerdo con la invención, supera el mejor complejo de oxaliplatino platino (II) y temporalmente el mejor complejo de platino (IV) LA -12 en cuatro de las seis líneas celulares de cáncer analizadas.
2. El oxaliplatino tuvo un mejor resultado en las línea de células tumorales LNCaP donde la eficacia antitumoral disminuye con el aumento de la lipofilicidad del complejo de platino.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo de platino (IV) con configuración "cis-trans-cis" de los ligandos de la fórmula (III):



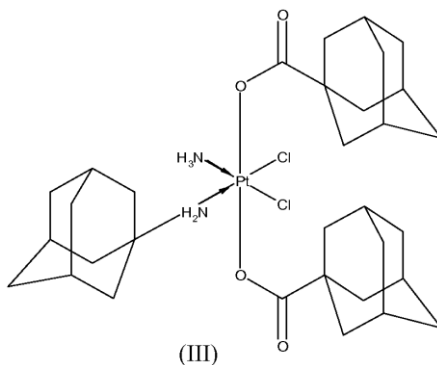
2. Un proceso para preparar el complejo de platino (IV) de acuerdo con la reivindicación 1 mediante la reacción de "cis-trans-cis" $\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3, 1\text{-adamantilamina})$ con cloruro de 1-adamantilcarbonilo y una amina en una disolvente aprótico no polar.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente aprótico no polar es 1,4-dioxano.

4. El procedimiento según la reivindicación 2 o 3, en el que la amina es piridina o trialkilamina.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la relación estequiométrica de piridina a cloruro de 1-adamantilcarbonilo es de 1 a 2 partes de piridina a 1 parte de cloruro de 1-adamantilcarbonilo.

6. Un complejo de platino (IV) con configuración "cis-trans-cis" de los ligandos de la fórmula (III):



para utilizar en un método para tratar enfermedades tumorales.

7. Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades tumorales que contienen el complejo de platino (IV) de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un aditivo lipofílico y farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la composición del contenido del complejo de platino (IV) de acuerdo con la reivindicación 1 es de 0,5 a 50% en peso basado en el peso total de la composición.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que el aditivo es glicérido estearoil macrogol-32.