

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 648**

51 Int. Cl.:

C07F 15/00 (2006.01)

C07F 17/00 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2015 PCT/US2015/025334**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016 WO16164040**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2015 E 15888686 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3280408**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de dicicloplatino**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.06.2020

73 Titular/es:
SYN-NAT PRODUCTS ENTERPRISE LLC (50.0%)
12 Augusta Avenue
Edison, NJ 08820, US y
MEDONCARE PHARMACEUTICAL CO., LTD
(50.0%)

72 Inventor/es:
LIU, XIAOZHONG;
XI, JIRUI;
ZHAO, YE y
ZHANG, LIANG

74 Agente/Representante:
ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 765 648 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

Procedimiento para la preparación de dicitoplatino

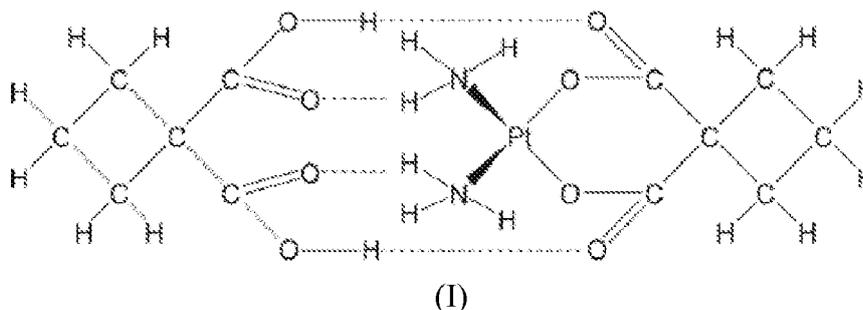
5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar un derivado antitumoral de un complejo doble ácido dicarboxílico-diaminoplatino, denominado dicitoplatino.

10 **Antecedentes de la invención**

El cisplatino se ha usado ampliamente en medicina clínica como antineoplásico dado que se descubrió un efecto antitumoral para cis-diclorodiaminoplatino. Rosenberg *et al.* Nature, 1965, 205: 698; Nature, 1972, 222: 385. Aunque un fármaco de este tipo muestra efectos terapéuticos en cánceres tales como cáncer genitourinario, cáncer de nasofaringe, cáncer cefalocircular y cáncer de pulmón, es tóxico y conduce a graves efectos secundarios. Algunos efectos no deseados, tales como nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, náuseas y vómitos, son todas limitaciones para su dosificación y uso a largo plazo. El carboplatino, uno de los antineoplásicos de segunda generación de análogos de platino, tiene un espectro antitumoral similar al de cisplatino y es susceptible a la resistencia cruzada a los fármacos. El efecto terapéutico del carboplatino es ligeramente inferior que el de cisplatino. Aunque la toxicidad y los efectos secundarios asociados del carboplatino son significativamente menores que los de cisplatino, todavía existe la mielod depresión, y el cisplatino no es estable como disolución acuosa. Como resultado, han continuados los estudios activos en la búsqueda de antineoplásicos altamente potentes a partir de análogos de platino con baja toxicidad y efectos de amplio espectro.

El dicitoplatino (DCP) es una super molécula que se componen de carboplatino (CBP) y 1,1-ciclobutanodicarboxilato (CBDCA) unidos entre sí por enlaces de hidrógeno. La solubilidad y estabilidad de los complejos de platino tienen una relación directa sobre su actividad, toxicidad y farmacocinética. Estudios preclínicos han demostrado que el DCP supera el problema de inestabilidad del CBP en disolución acuosa mientras mantiene los efectos anticancerígenos del CBP. La evaluación clínica en un estudio de aumento de dosis en fase I en pacientes con tumores mostró que el DCP se toleraba a dosis que oscilaban entre 100 y 550 mg/m² y mostró eficacia potencial en pacientes chinos con cáncer. El DCP mostró biodisponibilidad y estabilidad *in vivo* favorables, siendo la dosificación en fase II recomendada para quimioterapia que contiene DCP de 450 mg/m². El DCP está investigándose actualmente como monoterapia en varios tipos de cáncer, tales como carcinoma prostático, y en combinación con paclitaxel en un estudio de cáncer no de pulmón en fase II. La estructura química de DCP se muestra como la fórmula I:



El dicitoplatino (DCP) se notificó por primera vez en la patente estadounidense 6.699.901, y el documento EP 1186610 A1 que dio a conocer la estructura química y el procedimiento para la preparación de DCP.

La estructura cristalina del DCP se ha determinado y notificado en "Structural studies of dicycloplatin-an antitumor supramolecule." Yang X. *et al.*, Science China Chemistry, 40(5): 485-491 (2010), que muestra el dicitoplatino como un cocrystal compuesto de carboplatino y 1,1-ciclobutanodicarboxilato.

Sin embargo, los procedimientos dados a conocer en la patente estadounidense 6.699.901, que se sometieron a prueba por los inventores de la presente invención, no pueden producir resultados satisfactorios y son difíciles de aumentar a escala para producción a escala industrial. La preparación de dicitoplatino según el método de la patente estadounidense 6.699.901 produjo una mezcla de carboplatino y dicitoplatino, que dio como resultado una alta toxicidad y productos no aceptables.

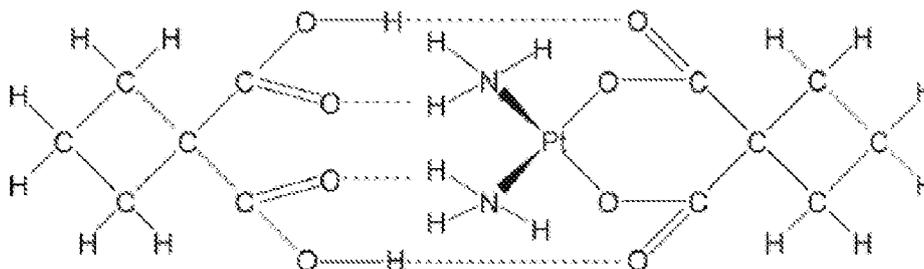
Por tanto, es deseable proporcionar procedimientos de cristalización robustos y fáciles de aumentar a escala para obtener de manera eficiente dicitoplatino puro con alto rendimiento.

55 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento sorprendentemente descubierto para preparar dicicloplatino con los beneficios de fácil manejo, condiciones reactivas suaves, tiempos de reacción cortos y alta reproducibilidad.

5 Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar dicicloplatino, que comprende: suspender por unidad carboplatino en una proporción correspondiente de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico y disolvente(s); seguido por cristalizar o precipitar el dicicloplatino mediante agitación, evaporación del/de los disolvente(s) y/o enfriamiento.

10 Un aspecto de la invención es un procedimiento para preparar dicicloplatino de fórmula (I),



(I)

15 que comprende: combinar carboplatino con una proporción correspondiente de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico y un disolvente para formar una suspensión; separar los sólidos precipitados formados de la suspensión; y secar los sólidos, en el que los sólidos comprenden el dicicloplatino de fórmula (I) sin ninguna cantidad de carboplatino detectable por XRPD.

20 En una realización, el procedimiento comprende además enfriar los sólidos que precipitan antes de la etapa de separación.

En una realización, el procedimiento comprende además agitar la suspensión después de la etapa de combinación y antes de la etapa de separación.

25 En una realización, los sólidos consisten esencialmente en dicicloplatino.

En una realización, los sólidos consisten en dicicloplatino.

30 En una realización, el disolvente usado en el procedimiento es agua.

En una realización, la razón molar del carboplatino y el ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en la etapa de combinación oscila entre aproximadamente 1:15 y aproximadamente 1:50.

35 En una realización, la razón molar del carboplatino y el ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en la etapa de combinación oscila entre aproximadamente 1:1,15 y 1:2.

En una realización, la razón molar del carboplatino y el ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en la etapa de combinación oscila entre 1:3 y aproximadamente 1:50.

40 En una realización, la razón molar del carboplatino y el ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en la etapa de combinación oscila entre 1:5 y 1:10.

En una realización, la proporción del peso de carboplatino en gramos y el volumen del disolvente en ml en la etapa de combinación oscila entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:50.

45 En una realización, la proporción del peso del carboplatino en gramos y el volumen del disolvente en ml en la etapa de combinación oscila entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 1:5.

En una realización, la temperatura de reacción de la etapa de combinación oscila entre 0°C y 80°C.

50 En una realización, la temperatura de reacción de la etapa de combinación oscila entre 10 y 25°C.

En una realización, el disolvente es un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en: tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), isopropanol, etanol, acetato de etilo (EtOAc), dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano,

acetona, tolueno, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, cloroformo, 2-metoxietanol, metil isobutil cetona (MIBK), metil *terc*-butil éter (MTBE), 1,2-dicloroetano y una mezcla de los mismos.

5 En una realización, el disolvente es una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en: THF, DCM, isopropanol, etanol, EtOAc, DMF, 1,4-dioxano, acetona, tolueno, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, cloroformo, 2-metoxietanol, MIBK, MTBE, 1,2-dicloroetano y una mezcla de los mismos.

10 En algunas realizaciones, el producto final no contiene carboplatino en una cantidad detectable con difracción de rayos X de polvo (XRPD).

En algunas realizaciones, el producto final no contiene carboplatino en una cantidad detectable con calorimetría diferencial de barrido (DSC).

15 En algunas realizaciones, el producto final no contiene carboplatino en una cantidad detectable ni con XRPD ni con DSC.

Breve descripción de los dibujos

20 Las siguientes figuras encuentran una base en los ejemplos 7-9 tal como se describe en el presente documento y se emplean como simplemente ilustrativas de realizaciones particulares de la presente invención, y sin intención de limitar el alcance de la invención.

25 La figura 1 muestra un espectro de ¹H-RMN representativo del producto, en el que el producto contiene dicicloplatino y se disuelve en DMSO-d₆.

La figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) representativo del producto, en el que el producto contiene dicicloplatino (patrón inferior) y se compara con un patrón de XRPD convencional de dicicloplatino (patrón superior).

30 La figura 3 muestra un patrón de XRPD representativo del producto, en el que el producto contiene dicicloplatino (patrón inferior) y se compara con un patrón de XRPD de carboplatino (patrón superior).

35 La figura 4 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) representativo del producto, en el que el producto contiene dicicloplatino (patrón inferior) y se compara con un termograma de DSC de 1,1-ciclobutanodicarboxilato (patrón superior).

La figura 5 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) representativo del producto, en el que el producto contiene dicicloplatino (patrón inferior).

40 La figura 6 muestra patrones de XRPD representativos del producto y los patrones se comparan con patrones convencionales de dicicloplatino y carboplatino.

45 La figura 7 muestra un patrón de XRPD representativo del producto, en el que el producto contiene dicicloplatino y se compara con un patrón de XRPD convencional de dicicloplatino y carboplatino.

Descripción detallada de la invención

50 La siguiente descripción de determinada(s) realización/realizaciones es simplemente a modo de ejemplo en naturaleza y de ninguna manera pretende limitar la invención, su aplicación o sus usos. Tal como se usa a lo largo del documento, se usan intervalos como abreviatura para describir todos y cada uno de los valores que están dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo puede seleccionarse como el final del intervalo.

55 La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar dicicloplatino que es fácil de manejar, implica condiciones reactivas suaves y tiene un tiempo de reacción corto. El nuevo procedimiento es reproducible y puede aumentarse a escala fácilmente para aplicación industrial. En algunas realizaciones, sólo se usa agua como disolvente (es decir, sin disolvente orgánico). En algunas realizaciones, sólo se usa un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, se usa una mezcla de disolvente orgánico y agua.

60 En una realización a modo de ejemplo, la presente invención proporciona un procedimiento para producir dicicloplatino, que comprende: suspender carboplatino en la proporción correspondiente de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico y un disolvente para formar una suspensión; agitar la suspensión para formar sólidos que precipitan; y secar los sólidos, en el que los sólidos comprenden dicicloplatino de fórmula I y no contienen carboplatino.

65 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además enfriar los sólidos que precipitan. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además filtrar los sólidos que precipitan. En algunas realizaciones, el

procedimiento comprende además recristalizar los sólidos.

En algunas realizaciones, el disolvente es agua.

- 5 En algunas realizaciones, la razón molar de carboplatino y ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico es menor de 1:1. En algunas realizaciones, la razón molar de carboplatino y ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico es menor de 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5, 1:6, 1:6,5, 1:7, 1:7,5, 1:8, 1:8,5, 1:9, 1:9,5, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 ó 1:50.
- 10 En algunas realizaciones específicas, la razón molar de carboplatino y ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico oscila entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:2, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:3, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:4, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:5, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:6, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:7, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:8, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:9, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:10, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:15, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:20, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:25, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:30, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:40, entre aproximadamente 1:1,15 y aproximadamente 1:50.
- 15 En algunas realizaciones, la proporción de carboplatino (peso, g) y disolvente (volumen, ml) oscila entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:50. En algunas realizaciones específicas, la proporción de carboplatino (peso, g) y disolvente (volumen, ml) oscila entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 1:5.
- 20 En algunas realizaciones, el producto de dicicloplatino final no contiene carboplatino en una cantidad de más del 5%, el 3%, el 1%, el 0,5%, el 0,1%, el 0,05%, el 0,01%, el 0,005% o el 0,001% del producto final en peso.
- 25 En algunas realizaciones, el producto de dicicloplatino final es al menos el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99% o el 99,9% puro.
- 30 Las reacciones se llevan a cabo normalmente a temperatura suave. Sin embargo, las reacciones también pueden procesarse a altas temperaturas o bajas temperaturas. Las reacciones se llevan a cabo normalmente a presión normal. Sin embargo, las reacciones también pueden procesarse a presión aumentada o presión disminuida.
- 35 En algunas realizaciones, pueden usarse disolventes orgánicos como el disolvente para producir los productos deseados. Los disolventes orgánicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, THF, DCM, isopropanol, etanol, EtOAc, DMF, 1,4-dioxano, acetona, tolueno, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, cloroformo, 2-metoxietanol, MIBK, MTBE, 1,2-dicloroetano y mezclas de dos o más disolventes, o mezclas de agua y disolventes orgánicos. En algunas realizaciones específicas, el disolvente orgánico es DCM.
- 40 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran además determinados aspectos de la presente invención.

Ejemplos

Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

- 45 Instrumento analítico: Panalytical Empyrean. Se realizó la difracción de rayos X de polvo montando una muestra del material cristalino en un soporte con poca radiación de fondo de cristal único de Si y extendiendo la muestra en una capa delgada con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. Se calibró la posición 2-theta (2- θ) frente al patrón de polvo de Si Panalytical 640. Se irradió la muestra con rayos X generados mediante un tubo de foco fino y largo de cobre que funcionaba a 45 kV y 40 mA con una longitud de onda de $K\alpha_1 = 1,540589$ ángstroms y $K\alpha_2 = 1,544426$ ángstroms (la razón de intensidad $K\alpha_2/K\alpha_1$ es 0,50). Se pasó la fuente de rayos X colimados a través de una ranura de divergencia programada establecida a 10 mm y se dirigió la radiación reflejada a través de una ranura de antidispersión de 5,5 mm. Se expuso la muestra durante 16,3 segundos por incremento de 2-theta de 0,013° (modo de barrido continuo) a lo largo del intervalo de 2-theta de 3 grados a 40 grados en el modo theta-theta. El tiempo de ejecución fue de 3 minutos y 57 segundos. El instrumento estaba equipado con un detector RTMS (X'Celerator). El control y la captura de datos se realizó por medio de un dispositivo Dell Optiplex 780 XP que funcionaba con un software de recogida de datos.
- 50
- 55

- 60 Se conoce en la técnica que las intensidades relativas de los picos pueden verse afectadas por, por ejemplo, granos por encima de 30 micrómetros de tamaño y que las razones de aspecto no unitario pueden afectar al análisis de muestras. También se conoce que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractor y la calibración a cero del difractor. La planaridad de la superficie de la muestra también puede tener un efecto limitado. Como resultado, los datos del patrón de difracción presentados no están destinados a limitarse a los valores absolutos.
- 65

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se usó DSC como método termoanalítico para medir la diferencia en la cantidad de calor requerida para aumentar la temperatura de una muestra y se midió la referencia en función de la temperatura. Se conoce el procedimiento general de DSC, y las condiciones y los instrumentos específicos empleados en los ejemplos descritos fueron los siguientes:

Instrumento analítico: TA Instruments Q2000 DSC;

Velocidad de calentamiento: 10°C por minuto; y

Gas de purga: nitrógeno.

Análisis termogravimétrico (TGA)

Se usó TGA para medir los cambios en las propiedades físicas y químicas de muestras en función de la temperatura creciente (con una velocidad de calentamiento constante) o en función del tiempo (con temperatura constante y/o pérdida de masa constante). Se conoce el procedimiento general de TGA, y las condiciones y los instrumentos específicos en los ejemplos descritos fueron los siguientes:

Instrumento analítico: TA Instruments Q5000 TGA;

Velocidad de calentamiento: 10°C por minuto; y

Gas de purga: nitrógeno.

Resonancia magnética nuclear de ¹H (¹H-RMN)

Se conoce el procedimiento general de espectroscopía de ¹H-RMN, y las condiciones y los instrumentos específicos empleados en los ejemplos descritos fueron los siguientes: se registró la RMN en disolución en un espectrómetro de RMN Bruker 400M usando DMSO-d₆.

Ejemplo 1. Procedimientos de preparación para dicicloplatino

1) Se cargaron 5,0 g de carboplatino (13,47 mmol) y 2,232 g de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (15,50 mmol) en un vial de vidrio de 20 ml.

2) Se añadieron 12,5 ml de agua desionizada en el mismo vial y se agitó la mezcla a TA (temperatura ambiente) para formar una suspensión uniforme mientras se mantenía el vial alejado de la luz.

3) Se enfrió la mezcla hasta 5°C a una velocidad de 0,33°C/min y se envejeció a 5°C durante 20 horas para formar una torta de precipitación.

4) Se filtró a vacío y se lavó la torta con 5 ml de agua desionizada, y luego se secó a vacío la torta húmeda.

5) Se recogieron los sólidos de la torta secada y se midió la cantidad de dicicloplatino.

6) Se obtuvieron 6,49 g dicicloplatino con un rendimiento global del 93,2%.

Se analizó el producto mediante XRPD, DSC, TGA y ¹H-RMN.

Resultados de ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) d 12,63 (s, 2H), 4,09 (s, 6H), 2,67 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 2,37 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 1,95 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 2H).

Los datos de XRPD se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1

2-theta	espaciado d	% de intensidad
7,5	11,8	100,0
15,0	5,9	46,7
16,4	5,4	6,0
16,8	5,3	12,7
18,5	4,8	9,8
20,8	4,3	8,6
21,1	4,2	5,1

ES 2 765 648 T3

21,5	4,1	7,7
22,0	4,0	10,7
22,8	3,9	15,6
24,0	3,7	16,6
26,5	3,4	5,4
29,7	3,0	5,5
30,5	2,9	6,5
33,2	2,7	4,6

Ejemplo 2. Procedimientos de preparación para dicicloplatino

- 5 1) Se cargaron 1,0 g de carboplatino (2,69 mmol) y 776,4 mg de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (5,39 mmol) en un vial de vidrio de 20 ml.
- 2) Se añadieron 5 ml de agua desionizada en el mismo vial y se agitó la suspensión a TA durante 6 horas mientras se mantenía el vial alejado de la luz para formar una torta de precipitación.
- 10 3) Se filtró a vacío y se lavó la torta con 2,8 ml de agua desionizada rápidamente, y luego se secó a vacío la torta húmeda.
- 4) Se recogieron los sólidos de la torta secada y se midió la cantidad de dicicloplatino.
- 15 Se analizó el producto mediante XRPD, DSC, TGA y ¹H-RMN.
- Resultados de ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (s, 2H), 4,09 (s, 6H), 2,67 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 2,37 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,72 - 1,57 (m, 2H).
- 20 Los datos de XRPD se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2

2-theta	espaciado d	% de intensidad
7,6	11,7	100,0
15,1	5,9	66,3
16,5	5,4	11,8
16,8	5,3	23,6
18,5	4,8	17,1
20,8	4,3	15,3
21,5	4,1	12,1
22,1	4,0	17,8
22,8	3,9	33,8
24,0	3,7	34,2
26,5	3,4	12,3
29,8	3,0	11,6
30,6	2,9	18,6
31,5	2,8	11,7
33,3	2,7	11,8

25 Ejemplo 3. Procedimientos de preparación para dicicloplatino

- 1) Se cargaron 5,0 g de carboplatino (13,47 mmol) y 2,523 g de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (17,52 mmol) en un vial de vidrio de 100 ml.
- 30 2) Se añadieron 25 ml de agua desionizada en el mismo vial y se agitó la suspensión a TA durante 5 horas mientras se mantenía el vial alejado de la luz para formar una torta de precipitación.
- 3) Se filtró a vacío y se lavó la torta con 5 ml de agua desionizada rápidamente, y luego se secó a vacío la torta húmeda.
- 35 4) Se recogieron los sólidos de la torta secada y se midió la cantidad de dicicloplatino.
- 5) Se obtuvieron 5,88 g de dicicloplatino con un rendimiento global del 84,2%.
- 40 Se analizó el producto mediante XRPD, DSC, TGA y ¹H-RMN.

ES 2 765 648 T3

Resultados de ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 2H), 4,09 (s, 6H), 2,67 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 2,37 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 2H).

Los datos de XRPD se enumeran en la tabla 3.

5

Tabla 3

2-theta	espaciado d	% de intensidad
7,5	11,8	100,0
15,0	5,9	90,9
16,4	5,4	13,8
16,8	5,3	24,2
18,5	4,8	22,9
21,1	4,2	10,8
22,0	4,0	11,4
22,8	3,9	30,9
24,0	3,7	37,4
26,5	3,4	6,5
29,7	3,0	8,8
30,5	2,9	16,9
31,4	2,8	8,4
31,6	2,8	8,0
33,2	2,7	10,6

Ejemplo 4. Procedimientos de preparación para dicicloplatino

10

1) Se pesaron 5,0 g de carboplatino (13,47 mmol) y 2,523 g de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (17,52 mmol) en un vial de vidrio de 100 ml.

15

2) Se añadieron 25 ml de agua desionizada en el mismo vial y se agitó la mezcla a TA para formar una suspensión uniforme mientras se mantenía el vial alejado de la luz.

3) Se enfrió la mezcla hasta 5°C a una velocidad de 0,33°C/min y se envejeció a 5°C durante 19 horas para formar una torta de precipitación.

20

4) Se filtró a vacío y se secó la torta húmeda.

5) Se recogieron los sólidos de la torta secada y se midió la cantidad de dicicloplatino.

25

6) Se obtuvieron 6,11 g de dicicloplatino con un rendimiento global del 87,1 %.

Se analizó el producto mediante XRPD, DSC, TGA y ¹H-RMN.

30

Resultados de ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,65 (s, 2H), 4,09 (s, 6H), 2,67 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 2,37 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,74 - 1,51 (m, 2H).

Los datos de XRPD se enumeran en la tabla 4.

Tabla 4

2-theta	espaciado d	% de intensidad
7,6	11,7	100,0
15,1	5,9	20,6
16,4	5,4	2,9
16,8	5,3	8,9
18,5	4,8	4,7
20,3	4,4	2,8
20,8	4,3	4,0
21,5	4,1	2,5
22,1	4,0	4,5
22,8	3,9	11,4
24,0	3,7	9,6
26,5	3,4	3,0
29,8	3,0	2,4

ES 2 765 648 T3

30,6	2,9	5,1
31,5	2,8	2,7

Ejemplo 5. Procedimientos de preparación para dicicloplatino

- 5 1) Se añadieron 60,08 g de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (417,22 mmol) y 593 ml de agua desionizada en un cristalizador sombreado de 1 l.
- 2) Se cargaron 118,6 g de carboplatino (319,46 mmol) en el mismo cristalizador y se agitó la mezcla durante 6 horas a TA.
- 10 3) Se enfrió la mezcla hasta 5°C a una velocidad de 0,33°C/min y se envejeció a 5°C durante 19 horas para formar una torta de precipitación.
- 4) Se filtró a vacío y se lavó la torta con 120 ml de agua desionizada, y luego se secó a vacío la torta húmeda.
- 15 5) Se recogieron los sólidos de la torta secada y se midió la cantidad de dicicloplatino.
- 6) Se obtuvieron 148,52 g de dicicloplatino con un rendimiento global del 90,2%.

Se analizó el producto mediante XRPD, DSC, TGA y ¹H-RMN.

20 Resultados de ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 2H), 4,09 (s, 6H), 2,67 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 2,37 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 2H).

Los datos de XRPD se enumeran en la tabla 5.

25 Tabla 5

2-theta	espaciado d	% de intensidad
7,5	11,8	100,0
15,0	5,9	23,5
16,4	5,4	3,1
16,8	5,3	8,3
18,5	4,8	4,7
20,3	4,4	2,8
21,1	4,2	2,4
22,0	4,0	1,5
22,8	3,9	17,4
24,0	3,7	9,5
26,5	3,4	1,0
27,7	3,2	2,4
30,6	2,9	7,3
31,4	2,8	3,3
39,2	2,3	2,5

Ejemplo 6. Procedimientos de preparación para dicicloplatino

- 30 1) Se añadieron 2,239 g de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (15,55 mmol) y 15 ml de agua desionizada en un vial de vidrio de 20 ml.
- 2) Se cargaron 5,0 g de carboplatino (13,47 mmol) en el mismo vial y se agitó la mezcla a TA.
- 35 3) Se enfrió la mezcla hasta 5°C a una velocidad de 0,33°C/min y se envejeció a 5°C durante 19 horas para formar una torta de precipitación.
- 4) Se filtró a vacío y se lavó la torta con 5 ml de agua desionizada, y luego se secó a vacío la torta húmeda.
- 40 5) Se recogieron los sólidos y se midió la cantidad de cicloplatino.
- 6) Se obtuvieron 6,40 g de dicicloplatino con un rendimiento global del 92,2%.

45 Se analizó el producto mediante XRPD, DSC, TGA y ¹H-RMN.

Resultados de ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 2H), 4,09 (s, 6H), 2,67 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 2,37 (t, J =

8,0 Hz, 4H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,51 (m, 2H).

Los datos de XRPD se enumeran en la tabla 6.

5 Tabla 6

2-theta	espaciado d	% de intensidad
7,6	11,7	100,0
15,2	5,8	30,9
16,5	5,4	3,7
16,9	5,2	9,8
18,6	4,8	5,9
20,4	4,3	3,6
20,9	4,3	5,5
22,1	4,0	5,6
22,9	3,9	21,0
24,1	3,7	12,4
26,6	3,3	3,0
27,8	3,2	3,4
30,7	2,9	8,7
31,6	2,8	4,5
39,3	2,3	3,6

Resultados representativos de los ejemplos 1-6

- 10 Los espectros de ¹H-RMN de los ejemplos 1-6 son altamente similares. La figura 1 muestra un espectro de ¹H-RMN representativo de un producto obtenido en el ejemplo 1. El espectro de ¹H-RMN indica que el producto contenía dicicloplatino y que la razón molar de los dos componentes (ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico y carboplatino) en el dicicloplatino es 1:1.
- 15 Los patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de los ejemplos 1-6 también son altamente similares. La figura 2 muestra el patrón de XRPD representativo de un producto obtenido en los ejemplos 1 y 2 en comparación con un patrón de XRPD convencional de dicicloplatino (basándose en Yang *et al.*, Science China Chemistry, 40(5): 485-491 (2010)), lo que indica que la muestra era dicicloplatino.
- 20 La figura 3 muestra un patrón de XRPD representativo de un producto obtenido en el ejemplo 5 en comparación con un patrón de XRPD convencional de carboplatino, lo que indica que no había carboplatino detectable en la muestra obtenida en los ejemplos anteriores.
- 25 Los termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los ejemplos 1-6 también son altamente similares. La figura 4 muestra un termograma de DSC representativo del dicicloplatino obtenido en el ejemplo 5, que muestra que no hubo evidencia de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (es decir, sin señal del punto de fusión de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico a 159,7°C) presente en los productos obtenidos en los ejemplos anteriores.
- 30 Los termogramas de análisis termogravimétrico (TGA) representativos de los ejemplos 1-6 también son altamente similares. La figura 5 muestra un termograma de TGA representativo de un producto obtenido en el ejemplo 5. El dicicloplatino tiene un termograma de TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 0,5% hasta 150°C.

Ejemplo 7. Procedimientos de preparación para dicicloplatino

- 35 1) Se disolvieron 50,0 mg de carboplatino (135 mmol) en 2,8 ml de agua en un vial de vidrio de 3 ml a TA.
- 2) Se añadieron 19,4 mg de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (135 mmol) en el mismo vial.
- 40 3) Se agitó la suspensión a TA para obtener una disolución transparente.
- 4) Se transfirió la disolución transparente a un matraz de fondo redondo de 25 ml y se evaporó con rotavapor a una temperatura entre 50°C y 55°C para obtener un sólido cristalino blanco.
- 45 5) Se secó al aire el sólido para obtener un producto.
- Se analizó el producto mediante XRPD, DSC y TGA.

Los datos de XRPD se enumeran en la tabla 7.

Tabla 7

2-theta	espaciado d	% de intensidad
7,6	11,6	100,0
15,1	5,9	82,9
16,5	5,4	23,4
16,9	5,3	13,9
18,6	4,8	44,9
21,2	4,2	15,0
22,9	3,9	16,5
24,1	3,7	33,2
24,1	3,7	15,8
24,8	3,6	7,8
30,6	2,9	10,3
31,7	2,8	11,9
33,3	2,7	11,7
33,4	2,7	6,2
37,6	2,4	9,2

5 Ejemplo 8. Procedimientos de preparación para dicicloplatino

1) Se disolvieron 15,1 mg de carboplatino (41 mmol) y 5,9 mg de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (41 mmol) en 1,0 ml de agua en un vial de vidrio de 3 ml.

10 2) Después de filtrar con una membrana de filtro de 0,45 mm, se transfirió el filtrado a un vidrio de 4 ml.

Se cubrió el vial con papel de aluminio para mantener la disolución alejada de la luz y se evaporó la disolución libremente a TA.

15 Se analizó el producto mediante XRPD, DSC y TGA.

Los datos de XRPD se enumeran en la tabla 8.

Tabla 8

20

2-theta	espaciado d	% de intensidad
7,5	11,8	100,0
15,1	5,9	41,3
16,8	5,3	18,0
18,5	4,8	11,4
20,8	4,3	11,1
22,0	4,0	11,2
22,8	3,9	34,8
24,0	3,7	28,9
26,5	3,4	10,5
27,6	3,2	8,4
30,6	2,9	19,4
31,5	2,8	8,0

Ejemplo 9. Procedimientos de preparación para dicicloplatino

25 1) Se cargaron 49,7 mg de carboplatino (134 mmol) en 2,8 ml de agua en un vial de 3 ml y se agitó la suspensión para obtener una disolución transparente a TA.

2) Se añadieron 19,4 mg de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (135 mmol) en el mismo vial.

30 3) Se agitó la disolución en un vial cubierto con papel de aluminio a TA.

4) Se observó el sólido después de la suspensión durante aproximadamente 15 min y se aisló mediante centrifugación.

35 Se analizó el producto mediante XRPD, DSC y TGA.

Los datos de XRPD se enumeran en la tabla 9.

Tabla 9

2-theta	espaciado d	% de intensidad
7,6	11,6	23,4
14,7	6,0	6,1
15,0	5,9	14,2
15,2	5,8	100,0
15,4	5,8	4,6
16,5	5,4	9,0
22,9	3,9	5,9
24,1	3,7	9,2
24,2	3,7	4,4
29,8	3,0	11,3
29,9	3,0	6,0
31,7	2,8	13,7
31,8	2,8	7,3
33,4	2,7	6,7
33,5	2,7	4,0

5

Prueba según un procedimiento notificado.

Los ejemplos 7-9 representan experimentos realizados según el procedimiento notificado en la patente estadounidense 6.699.901. De manera breve, se disolvió carboplatino en agua y se añadió ácido ciclobutanodicarboxílico a la disolución mientras se agitaba. La razón molar del carboplatino y el ácido ciclobutanodicarboxílico fue de 1:1. Se disolvió completamente la mezcla y se evaporó la disolución para producir un producto secado. Los resultados del patrón de XRPD para el producto se muestran en la figura 6.

Los resultados de XRPD se muestran en la figura 6. En las escalas de o más de aproximadamente 250 mg, el producto final contenía no sólo diciticloplatino, sino también una cantidad significativa de carboplatino, demostrado mediante los patrones de XRPD en la figura 6, en los que los patrones de XRPD del producto ilustran picos similares en comparación con el XRPD de carboplatino convencional. Además, el carboplatino resultó difícil de retirar, lo que dejó inutilizable todo el producto.

El alto nivel de carboplatino presente en el producto final puede ser debido a varias razones. El uso de una razón molar de 1:1 puede ser un motivo por la que el carboplatino todavía está presente.

Dado que se requirió evaporación en el procedimiento notificado, el diciticloplatino se degradó en el producto porque es sensible a altas temperaturas.

Además, en estudios polimorfos adicionales de diciticloplatino, se reconoció que el uso de alcoholes alifáticos más cortos (tal como se notificó en la patente estadounidense 6.699.901) tales como metanol, etanol, isopropanol y butanol condujo a que se dejara una cantidad significativa de carboplatino en el producto debido a la desproporción. Además, la solubilidad en agua del diciticloplatino está limitada (40 mg/ml a temperatura ambiente), y se observó que una suspensión de diciticloplatino en agua caliente provocó la hidrólisis parcial. Por tanto, la recristalización en agua no fue eficiente y fue difícil de aumentar a escala.

Tal como se indica mediante los resultados de los ejemplos actuales, el procedimiento notificado no era robusto y era difícil de aumentar a escala.

Ejemplo 10. Preparación de diciticloplatino usando diclorometano (DCM) como disolvente.

1) Se cargaron 500 mg de carboplatino (1,347 mmol) en 20 ml de DCM en un matraz de 50 ml y se agitó la suspensión para obtener una disolución transparente a TA.

2) Se añadieron 582 mg de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico (4,038 mmol) en el mismo matraz.

3) Se agitó la disolución en un vial cubierto con papel de aluminio a 20 ~ 35°C.

4) Se agitó durante 12 horas y luego se filtró, se lavó con DSM.

Se analizó el producto obtenido por este ejemplo mediante XRPD, DSC y TGA. La figura 7 muestra un patrón de XRPD representativo para el producto obtenido según el procedimiento del ejemplo 10. Los resultados indican que el producto contenía diciticloplatino, con menores cantidades detectables de carboplatino.

Ejemplo 11. Preparación de dicicloplatino usando diferentes disolventes.

5 Se usaron diferentes disolventes, incluyendo disolventes orgánicos, para la preparación de dicicloplatino. Un resumen de los productos se proporciona en la tabla 10.

Tabla 10

razón molar (A/B) disolvente (v/v)	10:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10
EtOH/H ₂ O (19:1)	A	A	A	A+C		(A+B+C)
ACN/H ₂ O (9:1)	A	A	A	A		(A+B+C)
Acetona/H ₂ O (19:1)	A	A	A	A		(B+C)*
1,4-dioxano/H ₂ O (9:1)	A	A	A	A		(B+C)*
H ₂ O	A	A	(A+B+C)	(B+C)*	(B+C)*	(B+C)*
DCM	A	A	A	(A+B+C)	(B+C)*	(B+C)*
Isopropanol	A	A	A	A+C		(A+B+C)
Isopropanol/H ₂ O (3:1)						(A+B+C)
Tolueno						(B+C)*
THF						(A+B+C)
Acetona						(B+C)*
EtOAc	A	A	A	A+B		(B+C)*

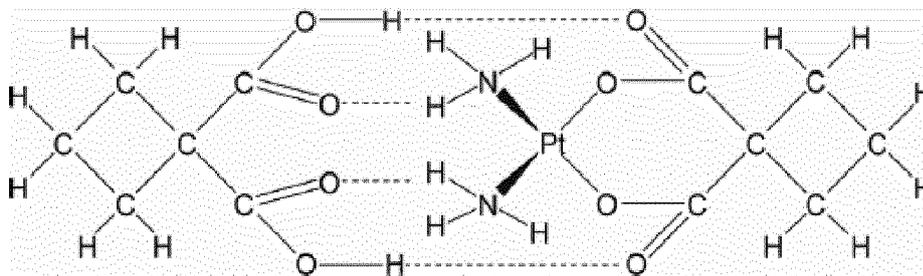
10 (1) A: carboplatino; B: ácido 1,1-ciclobutanocarboxílico; C: dicicloplatino

(2) * indica que se obtuvo dicicloplatino sustancialmente puro en una cantidad significativa tras el procesamiento adicional tal como filtración, lavado y secado.

15 La tabla 10 muestra el producto inicial tras la precipitación. El ácido 1,1-ciclobutanocarboxílico puede retirarse fácilmente pero el carboplatino no puede retirarse. Por tanto, para obtener dicicloplatino puro, debe evitarse la coprecipitación del carboplatino.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar dicicloplatino de fórmula (I),



(I)

que comprende:

combinar carboplatino con una proporción correspondiente de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico y un disolvente para formar una suspensión;

separar los sólidos precipitados formados de la suspensión; y

secar los sólidos,

en el que los sólidos comprenden el dicicloplatino de fórmula (I) sin una cantidad de carboplatino presente detectable por XRPD,

en el que la razón molar del carboplatino y el ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en la etapa de combinación oscila entre 1:1,15 y 1:50.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además enfriar los sólidos que precipitan antes de la etapa de separación.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los sólidos consisten en dicicloplatino.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente es agua.
5. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la razón molar del carboplatino y el ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en la etapa de combinación oscila entre 1:15 y 1:50.
6. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la razón molar del carboplatino y el ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en la etapa de combinación oscila entre 1:1,15 y 1:2.
7. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la proporción del peso de carboplatino en gramos y el volumen del disolvente en ml en la etapa de combinación oscila entre 1:2 y 1:50.
8. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la proporción del peso del carboplatino en gramos y el volumen del disolvente en ml en la etapa de combinación oscila entre 1:3 y 1:5.
9. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la temperatura de reacción de la etapa de combinación oscila entre 0°C y 80°C.
10. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la temperatura de reacción de la etapa de combinación oscila entre 10 y 25°C.
11. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente es un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en: THF, DCM, isopropanol, etanol, EtOAc, DMF, 1,4-dioxano, acetona, tolueno, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, cloroformo, 2-metoxietanol, MIBK, MTBE, 1,2-dicloroetano, y una mezcla de los mismos.
12. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente es una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en: THF, DCM, isopropanol, etanol, EtOAc, DMF, 1,4-

dioxano, acetona, y una mezcla de los mismos.

5

13. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la razón molar del carboplatino y el ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en la etapa de combinación oscila entre 1:3 y 1:50.
14. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la razón molar del carboplatino y el ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en la etapa de combinación oscila entre 1:5 y 1:10.

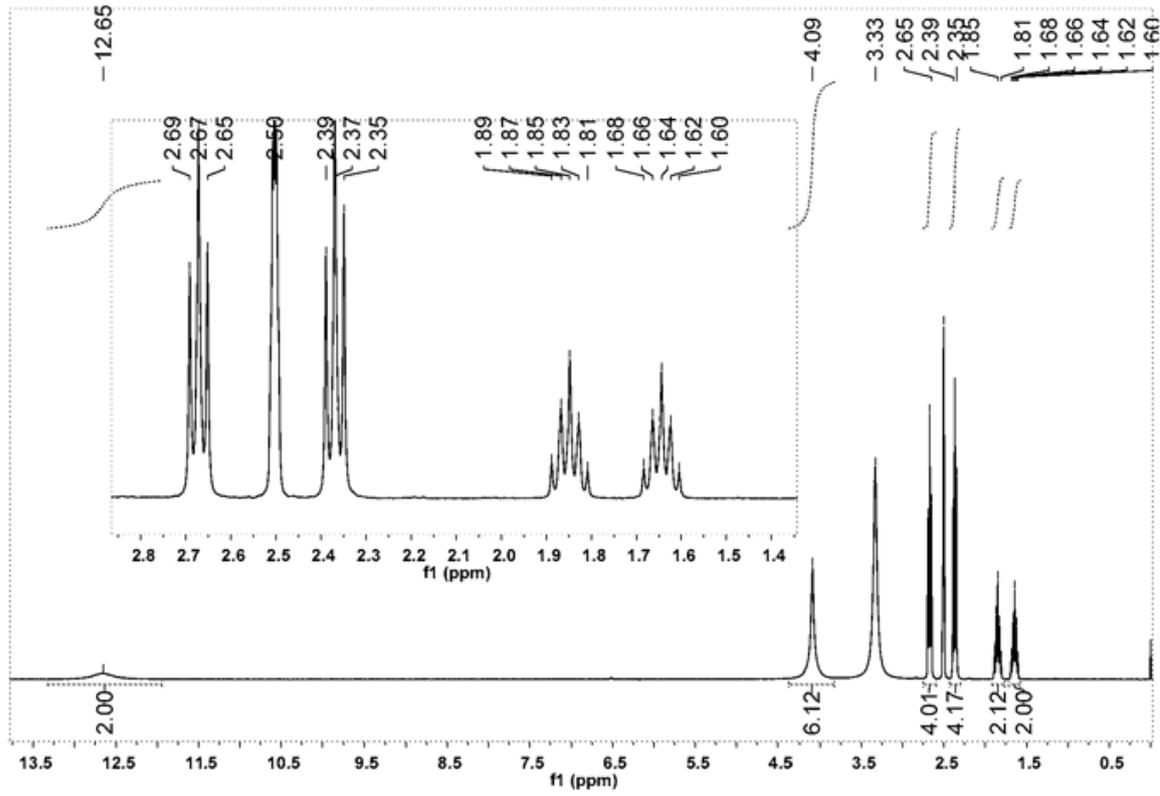


FIG. 1

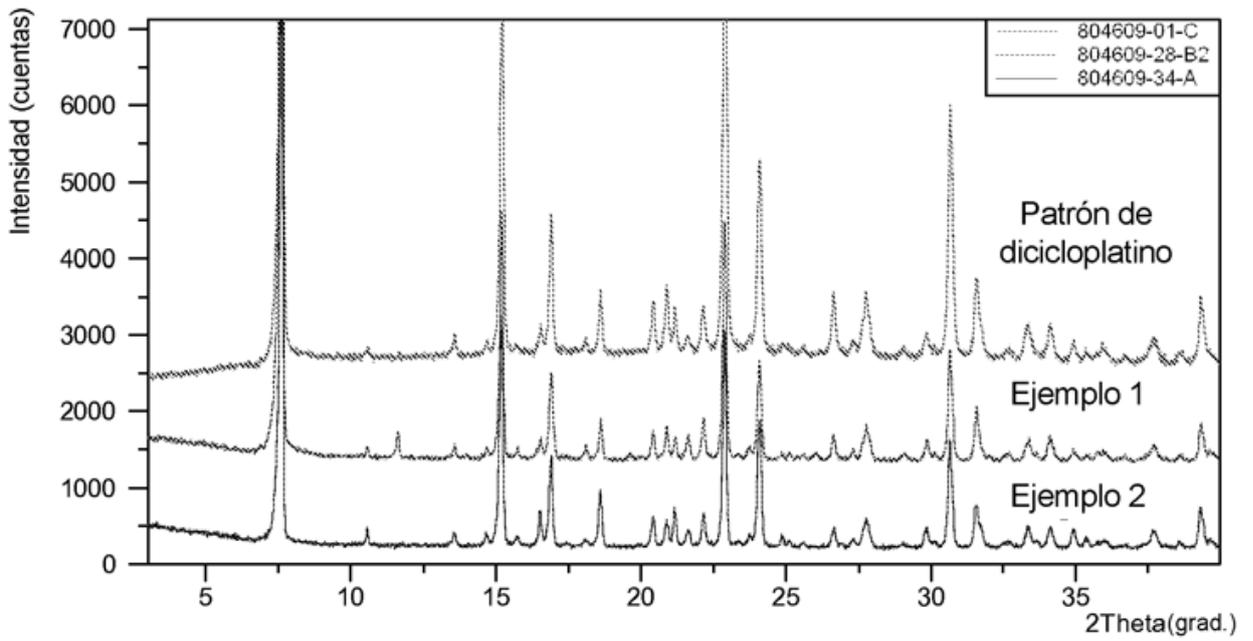


FIG. 2

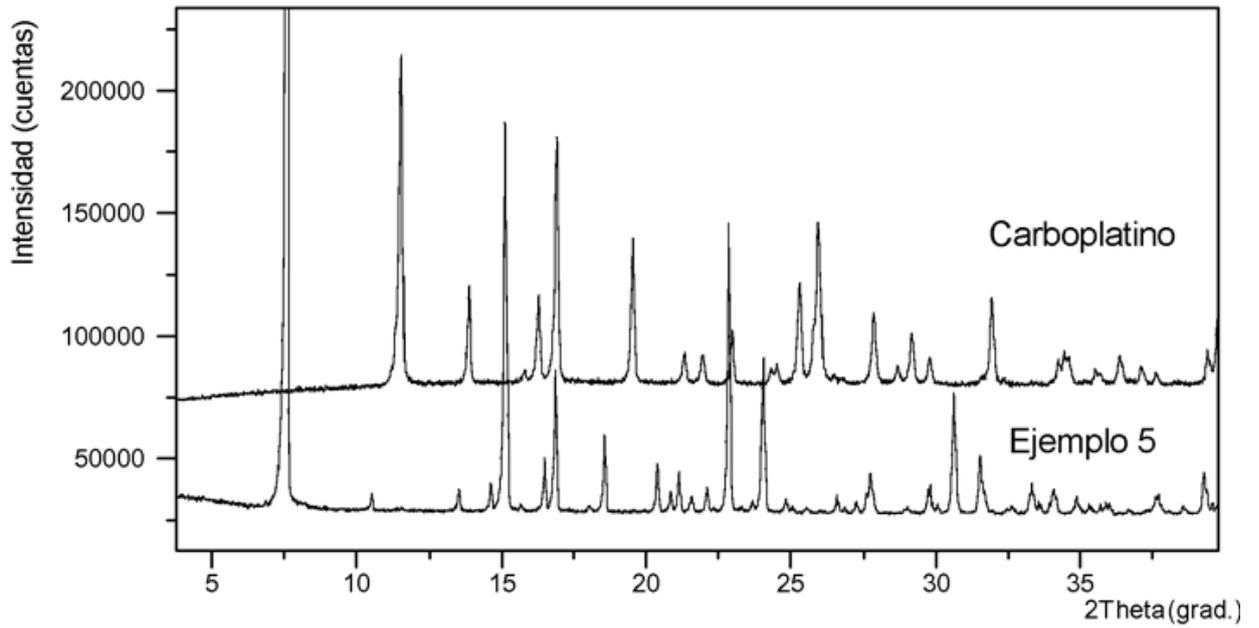


FIG. 3

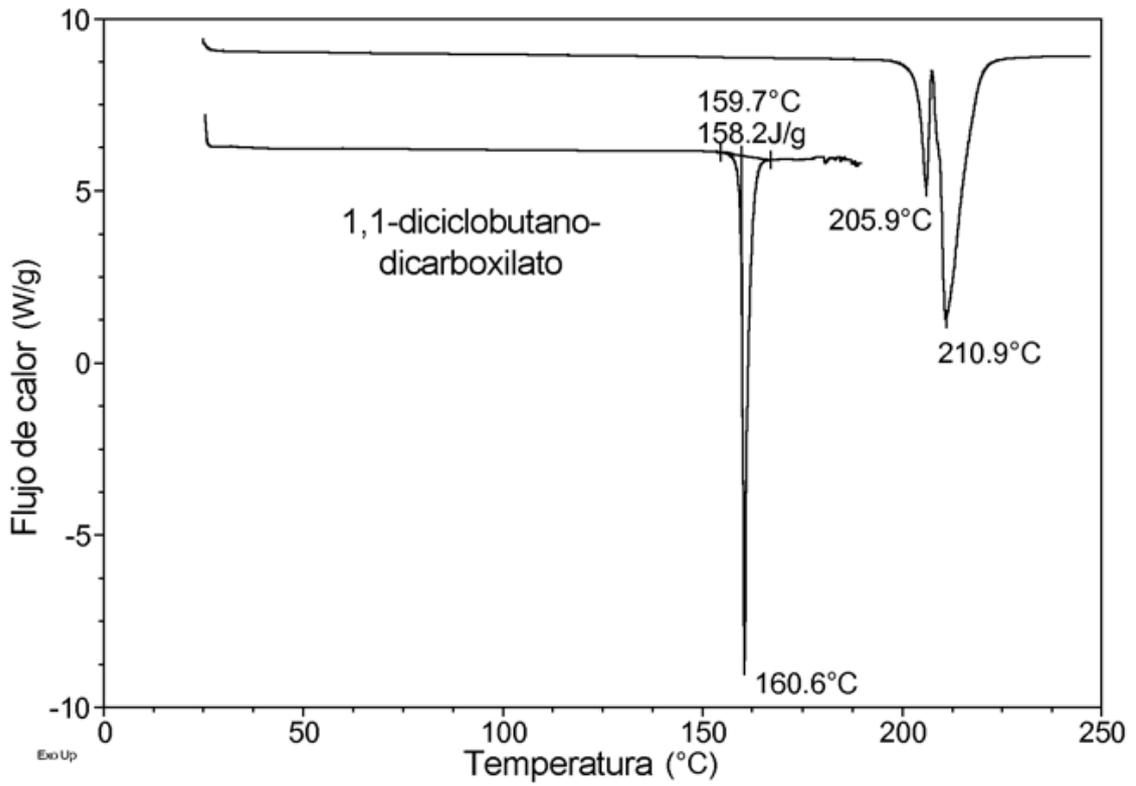


FIG. 4

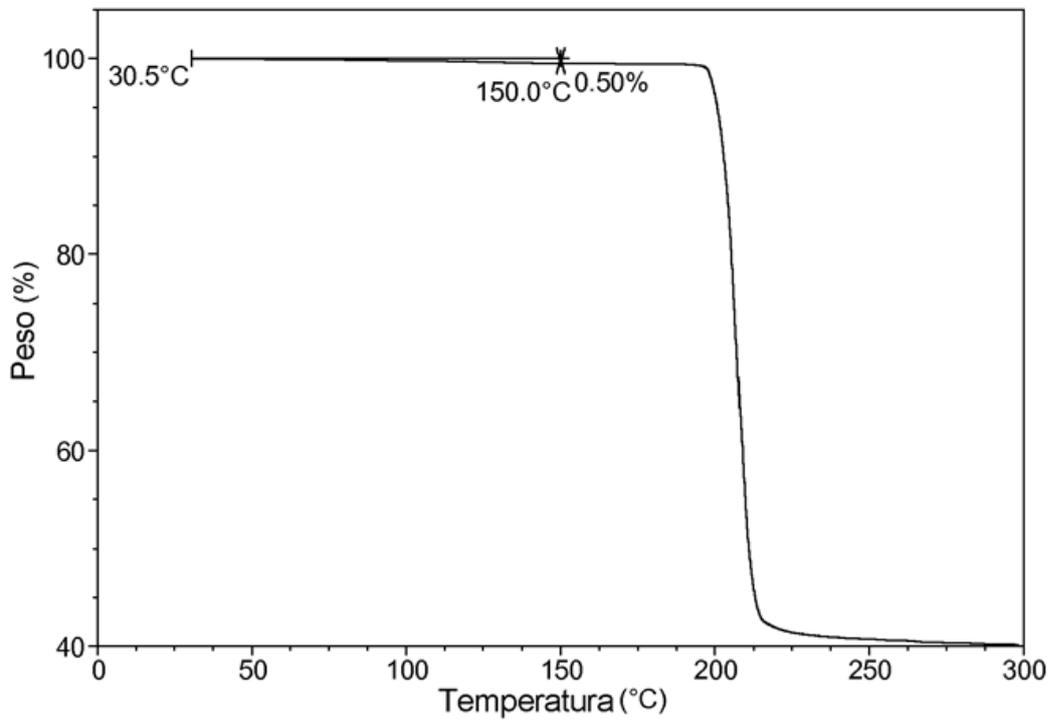


FIG. 5

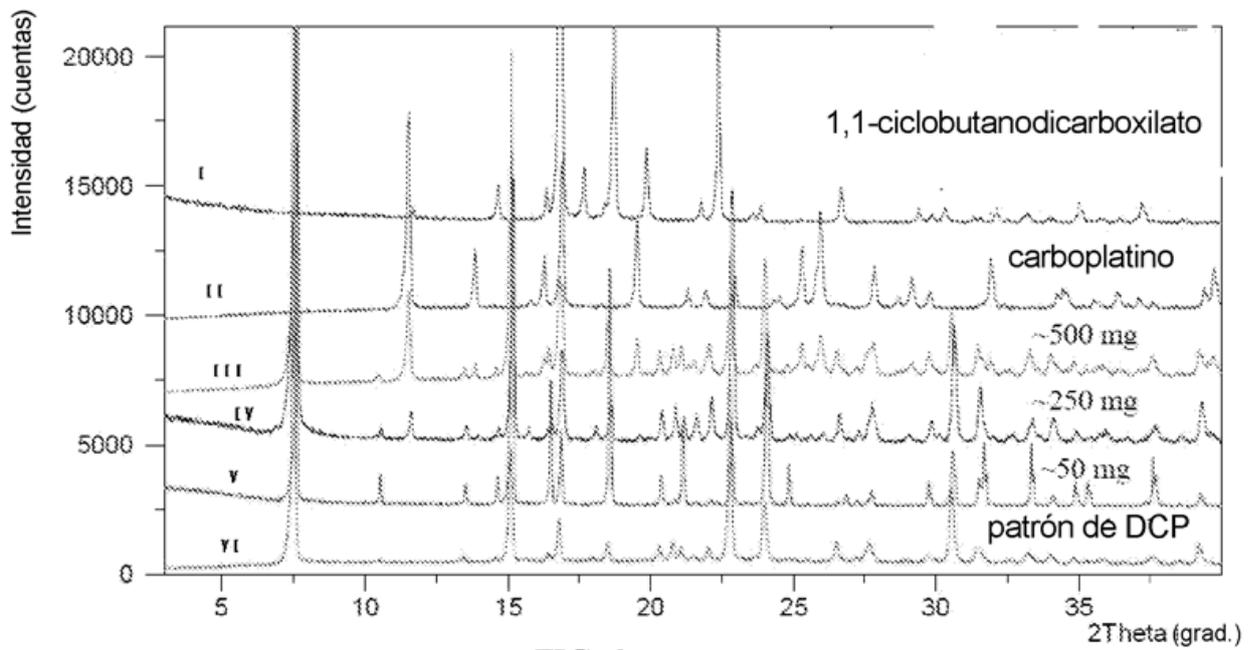


FIG. 6

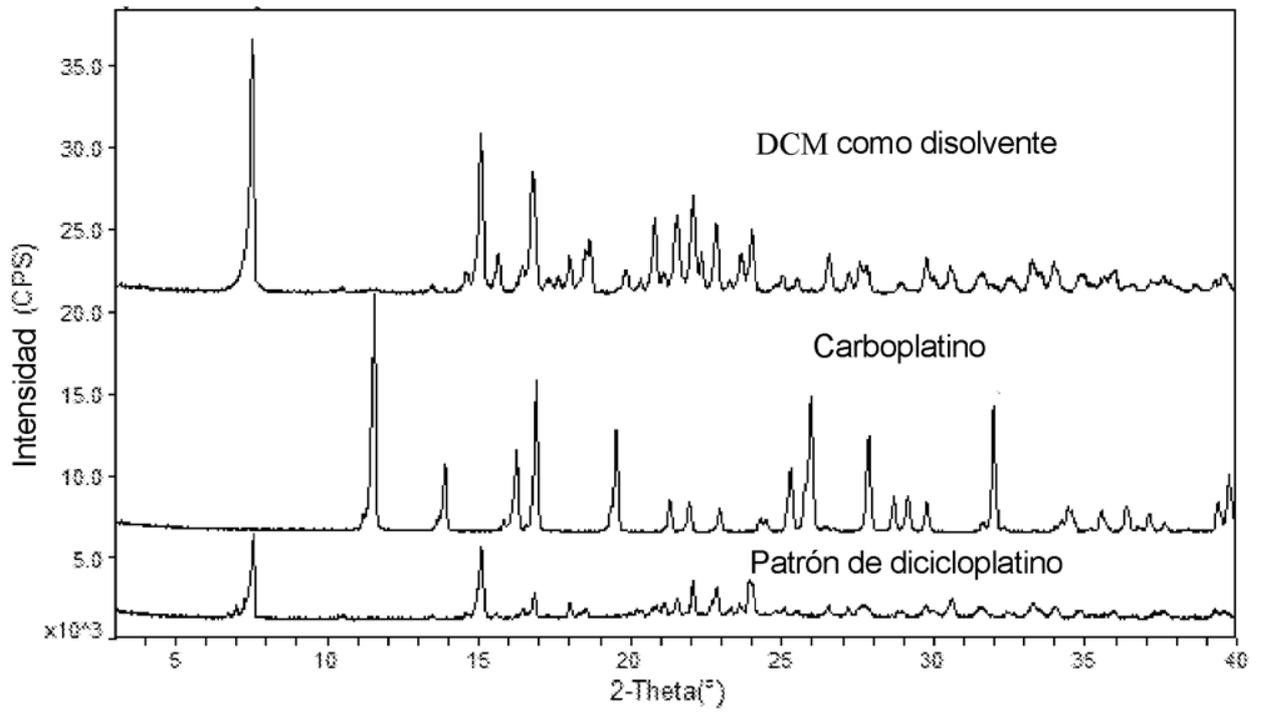


FIG. 7