



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 338 193**

⑫ Número de solicitud: 200800526

⑮ Int. Cl.:
C07D 221/14 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **25.02.2008**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2010**

Fecha de la concesión: **13.01.2011**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **25.01.2011**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:
25.01.2011

⑰ Titular/es:
CENTRO ATLÁNTICO DEL MEDICAMENTO, S.A.
Pz. de Sixto Machado, 3
38009 Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, ES

⑰ Inventor/es: **Fernández Braña, Miguel y**
Boluda Cabrera, Carlos José

⑰ Agente: **Illescas Taboada, Manuel**

⑰ Título: **Nuevas sales de Amonafide.**

⑰ Resumen:

Nuevas sales de Amonafide.

La invención comprende nuevas sales de Amonafide y su proceso de obtención. Las sales de la invención comprenden como catión el principio activo Amonafide, un conocido fármaco antitumoral. La novedad y actividad inventiva de la presente invención radica en que el anión de la sal de Amonafide se selecciona entre los ácidos carboxílicos inhibidores del enzima histona desacetilasa, enzima implicado en la proliferación de las células cancerígenas. Otro aspecto de la invención consiste en el uso de las sales de Amonafide con ácidos inhibidores del enzima histona desacetilasa, en la fabricación de medicamentos, composiciones y formulaciones farmacéuticas, útiles en el tratamiento del cáncer.

ES 2 338 193 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Nuevas de sales de Amonafide.

5 **Ámbito de la invención**

La presente invención se adscribe al sector farmacéutico, en concreto a la síntesis de nuevas sales del principio activo Amonafide y a formulaciones farmacéuticas que las contengan. Estas sales son útiles como compuestos anti-tumorales y anti-cancerígenos en general.

10 **Estado de la técnica**

El Amonafide es un compuesto químico que ha sido descrito por Braña y col. en Eur. J. Med. Chem 16,207 (1981), en donde se describen la preparación y las propiedades antiproliferativas de una familia nueva de naftalimidias con actividad citotóxica en células HeLa. El Amonafide, como tal, es insoluble en agua, pero puede solubilizarse con cierta facilidad por formación de sales, como han descrito Braña y col. En US5420137. Los contraiones empleados para formar las sales de Amonafide en US5420137 son fisiológica y terapéuticamente inertes. Los ensayos clínicos practicados con el Amonafide en su forma libre para el tratamiento de diferentes tipo de cáncer han resultado infructuosos.

Por otra parte existen descritos en el estado de la técnica toda una serie de ácidos carboxílicos, tales como los ácidos 4-fenilbutírico, o el butírico, por ejemplo, que han presentado unos resultados muy prometedores como inhibidores de la histona desacetilasa, una enzima reguladora la estructura y organización de la cromatina. La desacetilación de las histonas se asocia con el silenciamiento génico y la represión de la transcripción, lo que da lugar a un aumento del crecimiento y de la proliferación de las células neoplásicas. La inhibición de la histona desacetilasa induce el gen supresor tumoral p21 y, como consecuencia, activa la apoptosis e inhibe el crecimiento tumoral. El ácido butírico ha sido descrito, por ejemplo, como un compuesto eficaz en el tratamiento de neoplasmas de tiroide (WO2002/055688); El 4-fenilbutírico se ha descrito (WO2006/059237) como un compuesto eficaz en el tratamiento del cáncer de próstata.

El uso pues de sales Amonafide en el tratamiento del cáncer no es un tema obvio y trivial ya que existen un gran número de ensayos en tipos específicos de tumores en los que la administración de Amonafide, en su forma de ácido libre, ha resultado absolutamente ineficaz, como se ha comentado anteriormente: Adenocarcinoma de páncreas (Phase II study of amonafide in advanced pancreatic adenocarcinoma. K. Linke *et al.* Invest. New Drugs 9: 353-356, 1991); cáncer de cervix (Evaluation of Amonafide in cervical cancer, Phase II. A SWOG Study. V.K. Malviya *et al.* Am. J. Clin. Oncol. -CCT- 15, 1: 41-44, 1992); cáncer de pulmón (Phase II trial of gallium nitrate, amonafide and teniposide in metastatic non-small cell lung cancer. A.Y. Chang *et al.*, Invest. New Drugs 13: 137-141, 1995); cáncer de ovario (A gynecologic oncology group Phase II study of Amonafide -NSC 308847- in epithelial ovarian cancer. R.F. Asbury *et al.*, Am. J. Oncol. -CCT- 16, 6: 529-531, 1993); mieloma (Evaluation of amonafide in refractory and relapsing multiple myeloma: a Southwest oncology group study. K.H. Hanson *et al.*, 2: 247-250, 1991); sarcoma (Phase II study of amonafide in advanced and recurrent sarcoma patients. R.P. Pérez *et al.*, Invest. New Drugs 10: 99-101, 1992); cáncer colo-rectal (Phase II study of amonafide -Nafidamide, NSC 308847- in advanced colorectal cancer. P.J. O'Dwyer *et al.*, 9: 65-67, 1991); carcinoma renal (Phase II evaluation of amonafide in renal cell carcinoma. C.S. Higano *et al.*, Invest. New Drugs 9: 361-363, 1991). De todo lo anterior se desprende que el Amonafide, en su forma libre, ha sido ensayado durante años, sin éxito, como un posible agente antineoplásico o anti-tumoral en un variado número de tipos de cáncer en seres humanos, no mostrándose eficaz en ninguno de ellos. La presente invención resuelve ese problema, sintetizando sales de Amonafide en las que el anión que reacciona con el Amonafide para formar la sal, de todos los químicamente posibles, se selecciona de forma muy específica entre los ácidos carboxílicos inhibidores de la histona desactilasa. Dichas sales de Amonafide con ácidos inhibidores de la histona desacetilasa se han mostrado como eficaces agentes anti-tumorales, en toda una serie de ensayos en líneas celulares cancerígenas, ensayos llevados a cabo según los protocolos reconocidos por la Agencia Nacional del Cáncer de los EE.UU..

Existen patentes en las cuales se describen, de forma genérica, la posibilidad de usar sales de amonafide con diferentes ácidos carboxílicos, para el tratamiento de tumores, por ejemplo de mama (US2005/0239816 y WO2003/089415), de próstata (US2005/0239816), en leucemia (US2005/0239816 y WO2003/089415) o en cáncer en general (WO2004/004716). Sin embargo en dichas patentes apenas se ejemplifican sales de amonafide otras que el malato en los ensayos antiproliferativos en ellas utilizados y en ninguna de ellas se hace siquiera mención a que el anión utilizado en la formación de la sal de amonafide pueda tener, a su vez y de manera independiente en su forma libre, una acción anti-tumoral por sí mismo. No se conoce que el ácido málico inhiba la enzima histona desacetilasa, por lo que las sales de Amonafide con dicho ácido carboxílico como anión, no forman parte de la presente invención.

60 **Breve descripción de la invención**

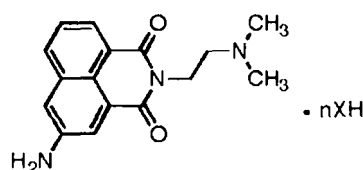
En la presente invención se emplea una nueva aproximación terapéutica que mejora la acción del Amonafide sobre el paciente, mediante el empleo de ácidos para la formación de sales de Amonafide, ácidos, como los anteriormente descritos, que han mostrado algún tipo de aplicación en la clínica, particularmente ácidos inhibidores de la histona desacetilasa. La formación de una sal de Amonafide tiene sentido por tanto ya que se asocian en una sola molécula dos mecanismos antiproliferativos, conformando un mecanismo potenciado antiproliferativo de células malignas.

La presente invención consiste pues en una invención de selección del estado de la técnica constituido por las sales de Amonafide con ácidos carboxílicos. La selección no es arbitraria basada en un ensayo de prueba y error, sino que, de forma inventiva, se han seleccionado como aniones formadores de la sal de Amonafide, ácidos orgánicos que, a su vez, presentan, debido a su acción específica inhibitoria de la enzima histona desacetilasa, una acción antiproliferativa de células tumorales, que potencia el efecto citotóxico que el Amonafide presenta sobre dichas mismas células malignas.

Al constituir la sal, el Amonafide y el ácido carboxílico inhibidor de la histona desacetilasa, se unen mediante un enlace iónico. Dicho enlace en agua o medio acuoso se disocia equimolecularmente, por lo que para cada mol de sal de Amonafide, tenemos un mol, respectivamente, en sangre o en la propia célula, de cada uno de los agentes antitumorales que la conforman, esto es: el propio Amonafide o el ácido inhibidor de la histona desacetilasa.

Estas sales de la invención, además, son utilizables para preparar composiciones farmacéuticas tales como formulaciones orales o inyectables, sin presentar los inherentes problemas de acidez extrema que suelen presentar las sales de Amonafide y que las hacen poco apropiadas para ser galénicamente formuladas.

La presente invención tiene por objeto nuevas sales de Amonafide de fórmula I:



I

donde n puede ser 1 ó 2, X⁻ es el anión que proviene de un ácido inhibidor de la enzima histona desacetilasa.

Como aniones preferidos en la invención se seleccionan los ácidos carboxílicos aromáticos, como el 4-fenilbutírico, los alquilos lineales, como el butírico o los ramificados como el di-n-propilacético. Ello da origen, dependiendo del valor de n, a sales tales como, entre otras: 4-fenilbutirato de Amonafide, di 4-fenilbutirato de Amonafide, butirato de Amonafide, di butirato de Amonafide, di-n-propilacetato de Amonafide, el Di di-n-propilacetato de Amonafide.

Estas sales presentan un gran interés como inhibidores de ciertas formas de leucemia en humanos y en ciertos tumores sólidos, como los de mama y próstata. Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es el uso de las sales de Amonafide de fórmula I en la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer.

Otro objeto de la presente invención es un nuevo proceso de síntesis de las nuevas sales de Amonafide de fórmula I. Dicho proceso consiste en la reacción, en el seno de un disolvente inerte, de cantidades, al menos equimolares de Amonafide y del ácido correspondiente, para formar la monosal, que puede precipitar en el disolvente o éste se puede evaporar a vacío dejando un residuo constituido por la sal lo suficientemente pura como para poder ser utilizada en la clínica humana. Una variante de este procedimiento es hacer reaccionar un mol de Amonafide y dos moles del ácido inhibidor de la histona desacetilasa, para formar disales, como las mencionadas anteriormente.

Las nuevas sales tienen la ventaja de ser solubles en medios acuosos y fácilmente manejable para preparar diversas formas galénicas como inyectables, cápsulas, comprimidos, etc. Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es producir composiciones farmacéuticas tales como formulaciones con cualquier excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, de alguna de las sales de Amonafide de fórmula I, o de combinaciones de varias de ellas, o de composiciones que comprendan como uno de sus principios activos sales de Amonafide de fórmula I y, opcionalmente, que comprendan también de forma conjunta, cualquier otro principio activo, particularmente otros agentes de quimioterapia para el tratamiento del cáncer.

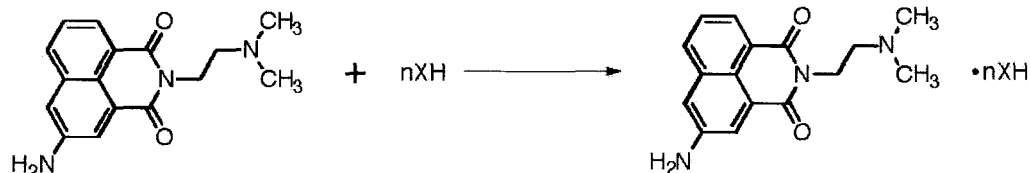
Un último aspecto de la presente invención son los métodos de tratamiento de pacientes con cáncer mediante la administración por cualquier vía, bajo cualquier formulación, de al menos una de las sales de Amonafide de fórmula I, por si sola como principio activo o en combinación con otras sales de Amonafide también cubiertas por la fórmula I o con otros principios activos y/o agentes antitumorales, por ejemplo, en combinación con tratamientos de radioterapia.

Entre los tipos de cáncer a tratar se seleccionan: leucemia y tumores sólidos, en particular, tumores de mama y próstata, cáncer de ovario, cáncer de cervix, cáncer de pulmón y cáncer de colon.

Otra realización de la invención es el uso de las sales de Amonafide según la fórmula I en la preparación de composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento del cáncer. Las composiciones farmacéuticas a cuya fabricación se dedica el uso de las sales de Amonafide según la fórmula I, pueden comprender otros principios activos, preferentemente otros anti-tumorales. El tipo de cáncer a tratar se selecciona entre: leucemia y tumores sólidos, en particular, tumores de mama y próstata, cáncer de ovario, cáncer de cervix, cáncer de pulmón y cáncer de colon.

Descripción detallada de la invención

El proceso de síntesis de las nuevas sales de Amonafide se representa en el siguiente esquema de reacción:



A continuación se describen algunos ejemplos no limitativos del alcance del presente invento.

Ejemplo 1*Síntesis del 4-fenilbutirato de Amonafide*

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética se ponen 3,4 g de Amonafide disueltos en 150 ml de cloruro de metileno anhidro y se agregan 2 g de ácido 4-fenilbutírico y la mezcla se mantiene con agitación durante 1 h. La disolución así formada se lleva a sequedad en un evaporador rotativo a vacío y el sólido formado espontáneamente se guarda en un desecador para estudios posteriores. P. F. = 109°C. El análisis elemental se corresponde con el previsto: C.69,78; H.- 6,53; N.- 9,39. Espectro ¹H-RMN (DMSO-D6).- δ = 8,05-7,14 (aromáticos). 5,80 y 4,10 (metilenos del Amonafide); 2,60; 2,40 y 1,80 (metilenos del ácido fenilbutírico); 2,20 (metilos de Amonafide) ppm.

Ejemplo 2*Síntesis del di 4-fenilbutirato de Amonafide*

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética se ponen 3,4 g de Amonafide disueltos en 150 ml de cloruro de metileno anhidro y se agregan 4 g de ácido 4-fenilbutírico y la mezcla se mantiene con agitación durante 1 h. La disolución así formada se lleva a sequedad en un evaporador rotativo a vacío y el sólido formado espontáneamente se guarda en un desecador para estudios posteriores. P. F. = 101-103°C. El análisis elemental se corresponde con el previsto: C.- 69,78; H.- 6,53; N.- 9,39. El espectro ¹H-RMN (DMSO-D6) es análogo al del ejemplo anterior.

Ejemplo 3*Síntesis del butirato de Amonafide*

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética se ponen 3,4 g de Amonafide disueltos en 60 ml de cloroformo anhidro y se agregan 1,1 g de ácido butírico y la mezcla se mantiene con agitación durante 1 h. La disolución así formada se lleva a sequedad en un evaporador rotativo a vacío y aparece un residuo aceitoso que cristaliza espontáneamente. P. F. = 174-175°C. El análisis elemental se corresponde con el previsto: C.- 64,67; H.- 6,78; N.11,31. Espectro ¹H-RMN (DMSO-d6).- δ = 8,06-7,26 (aromáticos); 6,05 y 4,05 (metilenos Amonafide); 2,18 (metilos del Amonafide); 2,14 y 1,50 (metilenos del ácido butírico); 0,86 (metilo del ácido butírico) ppm.

Ejemplo 4*Síntesis del di-n-propilacetato de Amonafide*

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética se ponen 3,4 g de Amonafide disueltos en 60 ml de cloruro de metileno anhidro y se agregan 1,75 g de ácido dipropilacético y la mezcla se mantiene con agitación durante 1 h. La disolución así formada se lleva a sequedad en un evaporador rotativo a vacío y el sólido amarillo formado se guarda en un desecador para estudios posteriores. P. F. = 173°C. El análisis elemental se corresponde con el previsto: C.- 67,42; H.- 7,78; N.- 9,83. Espectro ¹H-RMN.- δ = 8,07-7,26 (aromáticos); 6,01 y 4,11 (metilenos Amonafide); 2,22-1,47 (metilos del Amonafide); 2,19 (metino del ácido dipropilacético); 1,29 (metilenos del ácido dipropilacético); 0,84 (metilos del ácido dipropilacético) ppm.

ES 2 338 193 B2

Ejemplo 5

Síntesis del di di-n-propilacetato de Amonafide

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética se ponen 3,4 g de Amonafide disueltos en 60 ml de cloruro de metileno anhidro y se agregan 3,50 g de ácido dipropilacético y la mezcla se mantiene con agitación durante 1 h. La disolución así formada se lleva a sequedad en un evaporador rotativo a vacío y el sólido amarillo formado se guarda en un desecador para estudios posteriores. P. F. = 134-135°C. El análisis elemental se corresponde con el previsto: C.67,22; H.- 8,64; N.- 7,35. El espectro ¹H-RMN (DMSO-D6) es análogo al del ejemplo anterior.

Ejemplo 6

Formulación del 4-fenilbutirato de Amonafide

La disolución inyectable se puede preparar mediante la siguiente fórmula:

4-Fenilbutirato de Amonafide	800 mg
------------------------------	--------

Agua destilada apirógena	10 ml
--------------------------	-------

La disolución se guarda en ampollas que se esterilizan en el autoclave y que se guardarán al abrigo de la luz.

Ejemplo 7

Formulación del di 4-fenilbutirato de Amonafide

La disolución inyectable se puede preparar mediante la siguiente fórmula:

Di 4-Fenilbutirato de Amonafide	1100 mg
---------------------------------	---------

Agua destilada apirógena	10 ml
--------------------------	-------

La disolución se guarda en ampollas que se esterilizan en el autoclave y que se guardarán al abrigo de la luz.

Ejemplo 8

Formulación del butirato de Amonafide

La disolución inyectable se puede preparar mediante la siguiente fórmula:

Butirato de Amonafide	670 mg
-----------------------	--------

Agua destilada apirógena	10 ml
--------------------------	-------

Ejemplo 9

Formulación del di butirato de Amonafide

La disolución inyectable se puede preparar mediante la siguiente fórmula:

Di butirato de Amonafide	830 mg
--------------------------	--------

Agua destilada apirógena	10 ml
--------------------------	-------

Ejemplo 10

Formulación del Di-n-propilacetato de Amonafide

La disolución inyectable se puede preparar mediante la siguiente fórmula:

Di-n-propilacetato de Amonafide	750 mg
---------------------------------	--------

Agua destilada apirógena	10 ml
--------------------------	-------

La disolución se guarda en ampollas que se esterilizan en el autoclave y que se guardarán al abrigo de la luz.

ES 2 338 193 B2

Ejemplo 11

Formulación del Di di-n-propilacetato de Amonafide

5 La disolución inyectable se puede preparar mediante la siguiente fórmula: Di di-n-propilacetato de Amonafide 950 mg

Agua destilada apirógena 10 ml

10 La disolución se guarda en ampollas que se esterilizan en el autoclave y que se guardarán al abrigo de la luz.

Ejemplo 12

15 *IC50 de las diferentes sales de Amonafide de la invención ensayadas en cultivos de diferentes líneas tumorales*

Líneas tumorales ensayadas:

A2780 (cáncer de ovario)

20 HBL-100 (mama RE-)

HeLa (Cervix)

25 SW1573 (Pulmón)

T-47D (Mama RE+)

WiDr (Colon)

30 RE+/- según expresen o no, respectivamente, el factor de resistencia múltiple a fármacos.

M10: Ej. 2 (Di-4-fenilbutirato de Amonafide)

35 M12: Ej. 1 (4-fenilbutirato de Amonafide)

M13: Ej. 3 (Butirato de Amonafide)

M15: Ej. 4 (Di-n-propilacetato de Amonafide)

40 M17: Ej. 5 (Di di-n-propilacetato de Amonafide)

45

50

55

60

65

A2780		
Referencia	IC50	SD
M10	1,82E-06	3,15E-08
M12	1,95E-06	2,98E-07
M13	1,42E-06	2,27E-07
M15	5,90E-07	4,11E-07
M17	1,00E-06	0,00E+00

ES 2 338 193 B2

HBL-100		
Referencia	IC50	SD
M10	2,60E-06	5,75E-07
M12	1,79E-06	7,39E-07
M13	1,23E-06	3,28E-07
M15	1,29E-06	1,71E-07
M17	1,09E-06	1,21E-07

HeLa		
Referencia	IC50	SD
M10	1,50E-05	6,10E-07
M12	1,54E-05	3,70E-07
M13	8,92E-06	1,36E-06
M15	8,40E-06	2,90E-07
M17	6,21E-06	1,55E-06

SW1573		
Referencia	IC50	SD
M10	5,12E-06	4,45E-07
M12	3,99E-06	6,17E-07
M13	4,21E-06	5,62E-07
M15	3,83E-06	1,19E-06
M17	1,90E-06	1,28E-06

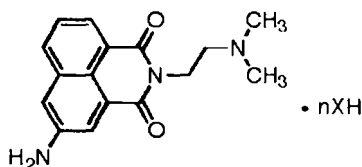
T-47D		
Referencia	IC50	SD
M10	5,44E-05	4,45E-07
M12	6,18E-05	7,99E-06
M13	4,97E-05	3,43E-06
M15	5,30E-05	2,91E-07
M17	4,02E-05	2,85E-06

ES 2 338 193 B2

WiDr		
Referencia	IC50	SD
M10	4,87E-05	5,51E-06
M12	6,04E-05	2,17E-06
M13	4,39E-05	5,53E-06
M15	4,28E-05	7,54E-08
M17	3,11E-05	8,04E-06

REIVINDICACIONES

1. Sales de Amonafide de Fórmula I;



I

donde n puede ser 1 ó 2, X^- es un anión que proviene de un ácido inhibidor de la enzima histona desacetilasa.

2. Sales de amonafide según la reivindicación 1 en el que el anión inhibidor de la enzima histona desacetilasa se selecciona entre: el ácido butírico, el ácido fenilbutírico y el ácido di-n-propilacético.

3. 4-Fenilbutirato de Amonafide, según la fórmula 1 donde n es 1 y X^- es el anión del ácido 4-fenilbutírico.

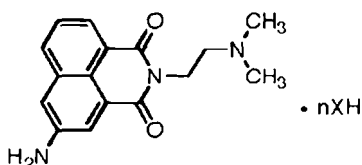
4. Di 4-fenilbutirato de Amonafide, según la fórmula 1 donde n es 2 y X^- es el anión del ácido 4-fenilbutírico.

5. Di-n-propilacetato de Amonafide, según la fórmula 1 donde n es 1 y X^- es el anión del ácido di-n-propilacético.

6. Di di-n-propilacetato de Amonafide, según la fórmula 1 donde n es 2 y X^- es el anión del ácido di-n-propilacético.

7. Butirato de Amonafide, según la fórmula 1 donde n es 1 y X^- es el anión del ácido butírico.

8. Procedimiento de preparación de sales de Amonafide de fórmula I:



donde n puede ser 1 ó 2, X^- es un anión que consiste en un ácido inhibidor de la enzima histona desacetilasa, **caracterizado** porque se hace reaccionar directamente el Amonafide con cantidades, al menos, equimoleculares de un ácido inhibidor del enzima histona desacetilasa, en el seno de un disolvente inerte.

9. Procedimiento según la reivindicación 8 **caracterizado** porque se hace reaccionar directamente el Amonafide con 1 equivalente del ácido 4-fenilbutírico en el seno de un disolvente inerte.

10. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se hace reaccionar directamente el Amonafide con 2 equivalentes del ácido 4-fenilbutírico en el seno de un disolvente inerte.

11. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se hace reaccionar directamente el Amonafide con cantidades equimoleculares del ácido butírico en el seno de un disolvente inerte.

12. Procedimiento de preparación según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se hace reaccionar directamente el Amonafide con 2 equivalentes del ácido butírico en el seno de un disolvente inerte.

13. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se hace reaccionar directamente el Amonafide con cantidades equimoleculares del ácido di-n-propilacético en el seno de un disolvente inerte.

14. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se hace reaccionar directamente el Amonafide con 2 equivalentes del ácido di-n-propilacético en el seno de un disolvente inerte.

15. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el disolvente inerte es cloruro de metileno.

16. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el disolvente inerte es etanol.

17. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el disolvente inerte es cloroformo.

18. Composición farmacéutica que comprende al menos una sal de Amonafide de la reivindicación 1 y cualquier excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

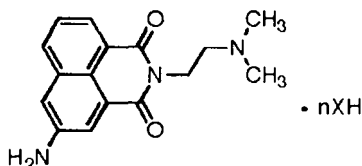
19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 que se presenta en forma de disolución inyectable.

20. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19 que comprende además al menos un segundo principio activo, preferentemente otro antitumoral.

21. Un procedimiento de preparación de formulaciones farmacéuticas **caracterizado** por mezclar al menos una sal del Amonafide de fórmula I con cualquier excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. Un procedimiento según la reivindicación 21 **caracterizado** porque la formulación comprende además, al menos un segundo principio activo, preferentemente otro anti-tumoral.

23. Uso de las sales de Amonafide de fórmula I,



donde n puede ser 1 ó 2, X^- es un anión que proviene de un ácido inhibidor de la enzima histona desacetilasa, en la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento del cáncer.

24. Uso según la reivindicación 23 en que los medicamentos fabricados son especialmente indicados en el tratamiento de un tipo de cáncer seleccionado entre: leucemia, tumores sólidos, en particular en tumores de mama y próstata, cáncer de ovario, cáncer de cerviz, cáncer de pulmón y cáncer de colon.

25. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 24 en que el medicamento fabricado opcionalmente contiene, al menos, un segundo principio activo, particularmente, al menos, un segundo compuesto anti-tumoral.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 338 193

⑫ Nº de solicitud: 200800526

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 25.02.2008

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2287463 T3 (XANTHUS PHARMACEUTICALS, INC) 26.12.2007, reivindicaciones.	1-25
A	ES 2061052 T3 (KNOLL, AG) 01.12.1994, todo el documento.	1-25

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

13.04.2010

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 221/14 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, BIOSIS, NPL, MEDLINE, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 13.04.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-25	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-25	SÍ
	Reivindicaciones		NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2287463 T3	26-12-2007
D02	ES 2061052 T3	01-12-1194

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención se refiere a sales de amonafide en las que el anión procede de un ácido inhibidor de la enzima histona desacetilasa, siendo específicamente descritos el ácido butírico, ácido fenilbutírico y el ácido di-n-propilacético. Se refiere asimismo al procedimiento de preparación de dichas sales, a la composición farmacéutica que las contiene y a su uso para el tratamiento del cáncer.

El documentos D1 se refiere a diferentes sales de amonafide en las que el ácido es el ácido cítrico, glicólico, láctico, málico, tartárico, etc (ver reivindicación 5) composición farmacéutica que las contiene y a su uso en el tratamiento del cáncer.

El documento D2 se refiere a la preparación de sales de amonafide tales como el monohidrocloreuro y monometanosulfonato de amonafide.

Ninguno de los documentos citados se refieren a las sales que se describen en la presente solicitud tales como son el butirato, fenilbutirato o di-n-propilacetato de amonafide ni tampoco al uso específico de los ácidos a los que corresponde la parte aniónica como inhibidores de la histona desacetilasa y por tanto en el tratamiento del cáncer.

Por lo tanto, la invención se considera que es nueva y que implica actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la ley de patentes 11/1986.