



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 031**

(51) Int. Cl.:
C07F 15/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05000774 .9**

(86) Fecha de presentación : **15.01.2005**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1561754**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

(54) Título: **Procedimiento para preparar complejos de 1,2-diaminociclohexano y platino(II).**

(30) Prioridad: **05.02.2004 DE 10 2004 005 906**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

(73) Titular/es: **W. C. Heraeus GmbH**
Heraeusstrasse 12-14
63450 Hanau, DE

(72) Inventor/es: **Pepels, Andreas;**
Schnebeck, Ralf-Dieter;
Rauter, Holger y
Wissmann, Friedrich

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 281 031 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).

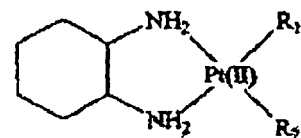
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar complejos de 1,2-diaminociclohexano y platino(II).

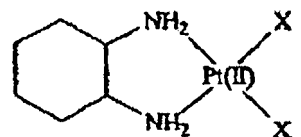
La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de complejos de 1,2-diaminociclohexano-platino(II), especialmente complejos de 1,2-diaminociclohexano-platino(II)-dicarboxilato tales como oxaliplatino.

Los complejos *cis*-platino(II) con ligandos 1,2-diaminociclohexano se utilizan, por ejemplo como principios activos, para la preparación de preparados activos antitumorales (B. Lippert, ed. Cisplatin, Wiley VCH 1999).

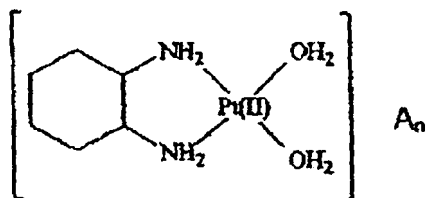
Ejemplos de complejos de platino con actividad antitumoral son compuestos de las fórmulas (1), (2), (3):



(1)



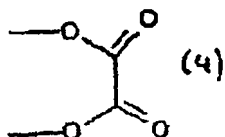
(2)



(3)

en donde R_1 y R_2 forman juntos un grupo dicarboxilato, X representa Cl o I, A un anión mono- o di-valente y n representa 1 o 2.

El presente procedimiento descrito para la preparación de compuestos de *cis*-platino se refiere preferentemente a oxaliplatino [R_1 y R_2 forman juntos un radical de la fórmula (4)]



Conforme al documento US 5290961 (ejemplo), a DACH-PtCl₂ (II) se añade una solución de iones plata, la cual no contiene menos de dos equivalentes de plata referido al compuesto (II), el cloruro de plata se separa, a la solución se añade yoduro de sodio y/o yoduro de potasio, para convertir el compuesto (II) no transformado, los productos secundarios del compuesto (II) y los iones de plata que no han reaccionado, en sus compuestos de yodo, a lo que sigue su separación y, a continuación, al complejo de platino restante se añade ácido oxálico.

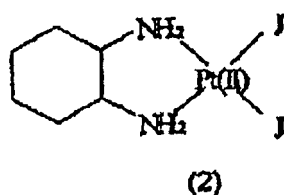
ES 2 281 031 T3

Se plantea el problema de poner a disposición complejos de 1,2-diaminociclohexano-platino(II)-dicarboxilato en una calidad tal que cumplan una o varias de las exigencias siguientes:

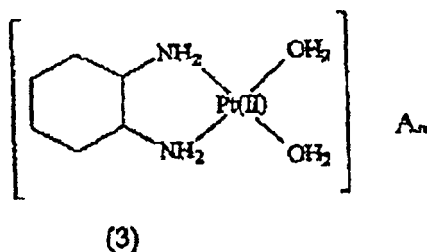
1. elevada pureza, especialmente bajo contenido en Ag;
2. que cumpla o supere las exigencias de EP (European Pharmacopoeia, 4ª edición, 2002, suplemento 4.4);
3. que no sea necesaria ninguna recrystalización para la purificación del producto final;
4. que se pueda obtener con gran rendimiento;
5. especial adecuación del principio activo para administraciones parenterales.

El problema se soluciona por un procedimiento para la preparación de -dicarboxilatos de diaminociclohexano-platino(II) con las siguientes etapas:

B Reacción de K_2PtCl_4 con 1,2-diaminociclohexano (DACH) para dar

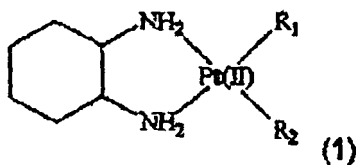


C Reacción de (2) con una sal de plata Ag_nA para dar



y separación del precipitado de $AgCl$ formado

D Reacción de (3) con un oxalato para dar



con $R_1, R_2 = \text{oxalato}$;

F Separación del producto de D; así como eventualmente

G Lavado del producto obtenido con agua y metanol (u otro disolvente de fácil ebullición, que sea farmacológicamente aceptable),

empleándose en defecto la sal de plata en la etapa C. Por lo tanto, en la síntesis, el compuesto según la fórmula (2) se hace reaccionar con un defecto estequiométrico de sal de plata, es decir menos de 2 equivalentes mol, para asegurar un bajo contenido en plata en el producto.

La pureza óptica y pureza isomérica del producto del procedimiento depende primero de la calidad de los ligandos quirales del 1,2-diaminociclohexano. Preferentemente se emplea 1,2-diaminociclohexano de elevada pureza óptica e

isomérica. Por lo regular, los productos con la pureza requerida se pueden adquirir comercialmente. En caso contrario, se disponen de los procedimientos de purificación habituales tales como la co-cristalización o destilación.

En la síntesis, por el lado del platino se parte convenientemente de K_2PtCl_4 (etapa opcional A). A: $K_2PtCl_4 + 4KI \rightarrow K_2PtI_4 + 4KCl$

Obviamente, también es posible partir directamente de K_2PtI_4 (etapa B).

También es posible hacer reaccionar directamente K_2PtCl_4 con DACH. Sin embargo, por la escasa solubilidad del precipitado de Ag el yoduro abre expectativas más favorables para la pureza del producto final.

Han resultado ventajosas las siguientes características del procedimiento. En el procedimiento conforme a la invención se pueden aplicar individualmente o combinadas entre sí:

C La mezcla de reacción de la reacción con plata se enfría antes de la filtración a menos de 10°C. Por ello, se separa el precipitado lo más posible completamente, y el producto contiene poca plata.

D El dicarboxilato o, respectivamente, oxalato se emplea en forma de su sal de amonio - bien sea como compuesto libre o se prepara *in situ* a partir de ácido dicarboxílico o, respectivamente, ácido oxálico y amoniaco -

E Antes de la etapa F se lleva a cabo convenientemente un tratamiento unitario o, de modo particularmente ventajoso, un tratamiento doble con carbón activo; esto conduce a un contenido muy bajo en impurezas, especialmente del producto intermedio 1,2-diaminociclohexano-diiodo-platino(II). Según análisis el producto final contiene habitualmente menos de 0,02% de 1,2-diaminociclohexano-diiodo-platino(II).

A-F Para todas las etapas de reacción se emplea agua purificada, pobre en endotoxinas ("purified water" según EP 4 o, respectivamente USP 27) con un contenido limitado en bacterias. Particularmente adecuado es "highly purified water" (agua altamente purificada) según EP 4 (European Pharmacopoeia, 4ª edición, 2002).

F Antes de la cristalización del producto se filtra la solución a través de un filtro estéril. Por ello, el producto es muy adecuado para la preparación de soluciones para infusiones.

G Después del último proceso de lavado con agua, el compuesto de platino aún se lava adicionalmente con metanol (o con otro disolvente de fácil ebullición, que sea farmacéuticamente aceptable). Esto conduce a un corto tiempo de secado y un escaso contenido en agua (y un bajo contenido en "aquaspezies", compuesto (3)) en el producto.

Si se combinan varias o todas las etapas del procedimiento, el compuesto preparado según este procedimiento no se tiene que purificar a través de una recrystalización para cumplir la especificación exigida por la Farmacopea Europea (4ª edición).

El compuesto preparado según el procedimiento de la invención no tiene punto de fusión alguno en el intervalo de 198 a 292°C (tal como se indica en el documento US 5,338,874), tampoco ningún punto de fusión en el intervalo de 198,3 a 199,7°C (según el documento US 5,420,319), sino que presenta un intervalo de descomposición desde 272 a 303°C, de forma más estrecha un intervalo de descomposición desde 286 a 299°C. A pesar de ello, la estructura cristalina del compuesto de platino obtenido es idéntica con la estructura publicada (referencia bibliográfica: Bruck, M.A. *et al.*, Inorg. Chim. Acta, 92 (1984)).

La presente invención describe particularmente un procedimiento para la preparación de oxaliplatino [oxalato-(trans-1,2-ciclohexanodiamina)platino(II); n° de registro CA 61825-94-3] correspondientemente a la fórmula (1), con las siguientes etapas de reacción (esquema 1 y esquema 2):

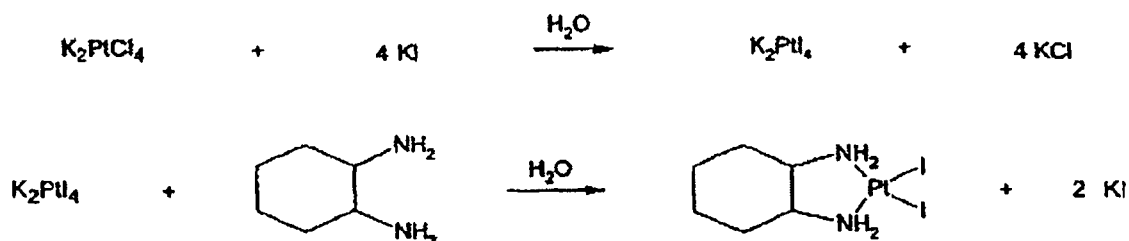
Producto previo: diaminociclohexano isomérica y enantioméricamente puro, purificado por cristalización con sales de tartrato adecuadas y/o por destilación

Primera etapa de síntesis

Preparación de 1,2-diaminociclohexano-diiodo-platino(II)

Reacción de tetracloroplatinato de potasio ($K_2[PtCl_4]$) con yoduro de potasio (KI) y 1,2-diaminociclohexano, por lo que se forman primeramente compuestos de diiodo según la fórmula (2), $X=I$.

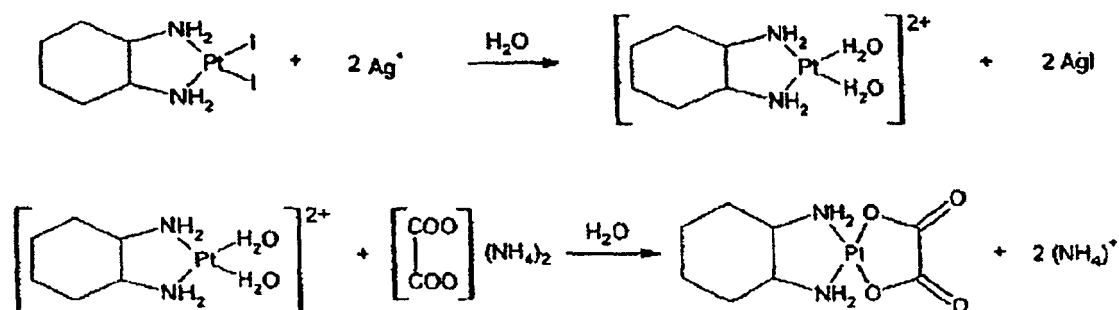
Esquema 1



El compuesto intermedio obtenido, después de filtrar y lavar con agua, o bien se puede secar, o bien se puede llevar directamente a la siguiente etapa de reacción (esquema 2).

Esquema 2

Segunda etapa de reacción: preparación de oxaliplatino



- La reacción con una sal de plata soluble (por ejemplo nitrato de plata, sulfato de plata o análogos) tiene lugar por re-suspensión del 1,2-diaminociclohexano-diiodo-platino(II) (torta de filtración o material secado) y adición de una cantidad infraestequiométrica, referida a la cantidad de platino empleado en el tetracloroplatinato de potasio (menos de 2 equivalentes mol), de sal de plata soluble. La cantidad infraestequiométrica de sal de plata soluble puede situarse en este caso en el intervalo de 1,4 a 1,98 equivalentes mol. Una cantidad preferida de sal de plata soluble se sitúa en el intervalo de 1,70 a 1,90 equivalentes mol, y particularmente favorable es una cantidad de sal de plata en el intervalo de 1,78 a 1,82 equivalentes mol. La reacción con la sal de plata se lleva a cabo convenientemente a temperaturas de 20 a 70°C en el espacio de 2 a 24 horas. A continuación, se refrigera convenientemente 4 a 30 horas a temperaturas de 4 a 10°C, y el yoduro de plata formado se separa por filtración.
- La solución del compuesto di-agua según la fórmula (3), así obtenida [ión antagonista en el caso representado, nitrato; pero también se puede tratar de sulfato o análogo] se mezcla con una solución de oxalato de amonio en exceso, referido a la sal de plata empleada. La cantidad de oxalato de amonio se sitúa convenientemente en el intervalo de 0,51 a 0,70 equivalentes molares, preferidos son 0,525 a 0,60 equivalentes molares y, particularmente favorables son 0,54 a 0,56 equivalentes molares. La reacción con oxalato de amonio se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de 20 a 70°C en el espacio de 2 a 24 horas.
- La solución, así obtenida, se mezcla convenientemente con una cantidad de 5 a 10 por cien en peso de carbón activo, referida al tetracloroplatinato de potasio y se agita durante 12 a 72 horas. El carbón activo se separa en cada caso por filtración. Es muy favorable una repetición de la purificación con carbón activo, descrita.
- La solución obtenida se filtra nuevamente por un filtro estéril y se concentra hasta un volumen adecuado de, por ejemplo, menos de 10 ml por gramo de producto.
- La parte sólida se separa, por ejemplo por filtración, se lava y se seca. En este caso es ventajoso que se lave en cada caso una a tres veces con agua ("agua purificada" según EP 4 o, respectivamente, USP 27 o, preferentemente con "agua altamente purificada" según EP 4, pobre en endotoxinas) y una a tres veces con metanol (u otro disolvente de fácil ebullición), que sea farmacológicamente aceptable), y se seque al menos durante 24 horas en una corriente de aire estéril (a temperaturas entre 20 y 50°C y presiones entre 1 bar y 10⁻³ bar absolutos).

ES 2 281 031 T3

El siguiente ejemplo sirve para la ilustración de la invención, sin limitarla por él.

Ejemplo 1

5 $K_2[PtCl_4]$ (59,60 g) se disuelve en agua (439 ml). Yoduro de potasio (168,0 g) se disuelve en agua (147 ml). Ambas soluciones se reúnen y se agitan durante 30 minutos.

10 *Trans*-1-1,2-diaminociclohexano (18,39 g) se disuelve en agua (72 ml). La solución se añade bajo agitación a la solución que contiene platino y se continúa agitando durante 72 horas. La suspensión formada se filtra. El precipitado filtrado se lava seis veces con agua (200 ml) y, a continuación, se seca. Rendimiento en 1,2-diaminociclohexano-diyodo-platino(II): 77,9 g (96%).

15 El *trans*-1-1,2-diaminociclohexano-diyodo-platino(II) obtenido se suspende en agua (1389 ml) y la suspensión se calienta a 45°C. Nitrato de plata (43,91 g) se disuelve en agua (139 ml) y esta solución se reúne con la solución que contiene platino. La mezcla resultante se agita durante 8 horas a 45°C. La suspensión se enfría a continuación, en el espacio de 6 horas, a 6°C y se filtra.

20 El oxalato de diamonio monohidrato (20,19 g) se disuelve en agua (278 ml). El agua (3333 ml), la solución de oxalato de amonio y la solución que contiene platino se reúnen y se agitan durante 8 horas a 45°C. A continuación se añade carbón activo (3,05 g) y se sigue agitando durante 16 horas. Se filtra y se repite el tratamiento con carbón activo. La solución obtenida se pasa a través de un filtro estéril a un evaporador rotatorio y se concentra a 55 hasta 65°C, al vacío, hasta aproximadamente 110 ml. La suspensión obtenida se filtra y el precipitado se agita tres veces con agua (28 ml) durante 10 min. A continuación, se lava tres veces con metanol (139 ml). El precipitado separado por filtración se seca en corriente de aire estéril al menos durante 24 horas. Rendimiento en oxalato(*trans*-1-1,2-diaminociclohexano) platino(II): 33,88 g (80%).

30

35

40

45

50

55

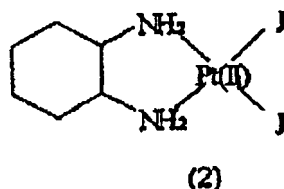
60

65

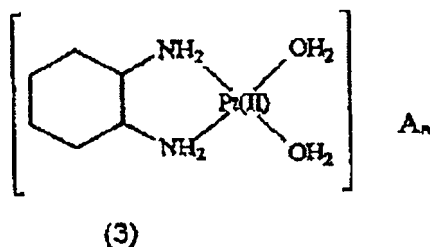
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de oxalatos de diaminociclohexano-platino(II), con las siguientes etapas:

B reacción de K_2PtJ_4 con 1,2-diaminociclohexano (DACH) para dar

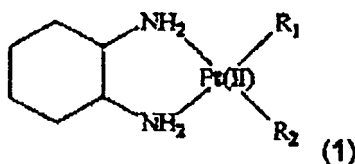


C reacción de (2) con una sal de plata Ag_nA para dar



y separación del precipitado de AgJ formado

D reacción de (3) con un oxalato para dar



F aislamiento del producto (1),

en donde R_1 y R_2 juntos forman un grupo oxalato, A representa un anión de valencia 1 o 2 de un ácido mineral y n representa 1 o 2, **caracterizado** porque en la etapa B tiene lugar la reacción con K_2PtJ_4 , en la etapa C se añade en defecto la sal de plata y en la etapa D tiene lugar la reacción con un oxalato.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de oxaliplatino con la siguiente etapa antepuesta:

A reacción de K_2PtCl_4 con KI para dar K_2PtI_4 .

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque en la etapa C, antes de separar el precipitado, se refrigera la mezcla a 1-10°C.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque en la etapa D se añade oxalato de amonio.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la solución obtenida después de la etapa D

E se purifica dos veces sucesivamente con carbón activo y se filtra.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la solución obtenida después de la etapa D o E se concentra hasta menos de 10 ml/g de producto.

ES 2 281 031 T3

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque se lleva a cabo en agua purificada, pobre en endotoxinas (“purified water” según EP 4 o, respectivamente USP 27), con limitado contenido en bacterias.

5 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el cual el agua es “agua altamente purificada” (highly purified water) según EP (European Pharmacopoeia, 4ª edición, 2002).

10 9. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la solución obtenida después de la etapa E) se filtra en condiciones estériles y, después, se concentra, y

F la parte sólida se filtra y se seca.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque después de la etapa F)

15 G el producto se lava con agua según la reivindicación 7 u 8 y, a continuación, con un disolvente de fácil ebullición, que sea farmacológicamente aceptable.

11. Procedimiento según la reivindicación 11, en el cual el disolvente es acetona o metanol.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65