



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 323 523**

② Número de solicitud: 200800226

⑤ Int. Cl.:  
**C01G 55/00** (2006.01)  
**C01G 1/00** (2006.01)  
**A61K 33/24** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **16.01.2008**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **17.07.2009**

Fecha de la concesión: **08.04.2010**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **21.04.2010**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**21.04.2010**

⑦ Titular/es: **Universidad de Almería  
Ctra. de Sacramento, s/n  
04120 La Cañada de San Urbano, Almería, ES**

⑦ Inventor/es: **Romerosa Nieves, Antonio Manuel;  
Hajji, Lazhar;  
Saraiba Bello, Cristóbal y  
Serrano Ruíz, Manuel**

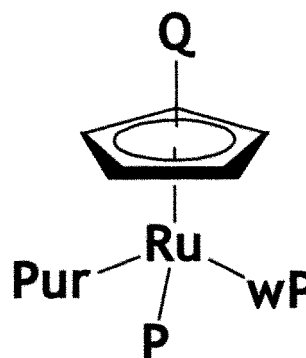
⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Complejos de rutenio solubles en agua con fosfinas acuosolubles y bases púricas.**

⑤ Resumen:

Complejos de rutenio solubles en agua con fosfinas acuosolubles y bases púricas. la presente invención trata sobre la obtención de complejos de rutenio solubles en agua con fosfinas acuosolubles y bases púricas, de fórmula general 1 en donde Ru representa un átomo de rutenio; Q representa un radical -R<sub>1</sub>, -R<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>, -R<sub>1</sub>-COOH, -R<sub>1</sub>-COO<sup>-</sup>, -R<sub>1</sub>-OH, -R<sub>1</sub>-COONCH<sub>3</sub>, -R<sub>1</sub>-COONCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, siendo R<sub>1</sub> un grupo alquilo o arilo de hasta 18 carbonos; P representa una fosfina; wP representa una fosfina soluble en agua; Pur representa una base púrica o purina, citosina y timina.

Dichos complejos se pueden obtener mediante tres procedimientos diferentes según los productos de partida que se utilicen y sean accesibles o más económicos. A través de la presente invención se pueden obtener una gran variedad de complejos de rutenio por la combinación de los compuestos que se unan al metal.



ES 2 323 523 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Complejos de rutenio solubles en agua con fosfinas acuosolubles y bases púricas.

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se relaciona con el campo de compuestos con propiedades biológicas y en particular con actividad anticancerígena. La presente invención se relaciona con nuevos complejos de rutenio así como con su procedimiento de obtención. Este tipo de compuestos son diferentes y mejoran los ya conocidos con actividad biológica como el [trans-RuCl<sub>4</sub>(DMSO)Im][ImH] (NAMI-A) que está ahora en fase clínica.

10 **Estado de la técnica**

Una de las enfermedades sobre las que más se ha investigado y se está investigando es el cáncer. A pesar del gran esfuerzo realizado sólo ha sido posible desarrollar unos pocos compuestos con propiedades anticancerígenas suficientemente importantes como para que se utilicen como fármacos en el tratamiento de tumores. Entre los escasos compuestos activos frente al cáncer destaca el cis-diamindicloroplatino(II), cuyas propiedades fueron descubiertas por Rosenberg en los años 60 [Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T.; Nature 1965, 205, 698.]. Tanto este compuesto como su derivado carboplatino son de los más utilizados fármacos anticancerígenos en uso clínico. De entre los tipos de compuestos que se están desarrollando y estudiando en la actualidad destacan los complejos de rutenio.

Dentro de los compuestos de Ru(II) sintetizados se encuentra el cis-[Ru(byp)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, análogo al cisplatino pero que además presenta un comportamiento fotoactivo. Otro ejemplo de complejo de rutenio lo constituye el compuesto fac-[RuCl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], [Clarke, M. J.; Zhu, F.; Frasca, D. R. Chem. Rev. 1999, 99, 2511-2534; Clarke, M. J. Met. Ions Biol. Syst. 1980, 11, 231-283]. Otros compuestos que se han investigado son: trans-[HIn][RuCl<sub>4</sub>(Ind)<sub>2</sub>] (Ind = Indazol), merc-[Ru(terpy)Cl<sub>3</sub>](terpy = 2,2'-terpiridina), [Ru(chd-H<sub>2</sub>)Cl<sub>2</sub>](chd = 1,2-ciclohexanodiamin-tetraacetato), [Keppler, B.K.; Henn, M.; Juhl, U. M.; Berger, M. R.; Niebl, R.; Wagner, F. E. Prog. Clin. Biochem. Med. 1989, 10, 41-69; Navakova, O.; Kasparova, J.; Vrana, O.; Van Vliet, P.M.; Reedijk, J.; Brabec, V. Biochemistry 1995, 34, 12369-2378; Vilaplana, R. A.; González-Vílchez, F.; Gutiérrez-Puebla, E.; Ruíz-Valero, C. Inorg. Chim. Acta 1994, 224, 15-18.; Sava, G.; Gagliardi, R.; Bergamo, A.; Alessio, E.; Mestroni, G. Anticancer Res. 1999, 19, 969-972.] aunque todos ellos presentaron una menor actividad frente a ADN que los compuestos de Ru(II), en parte debido a su baja solubilidad en agua.

Para aumentar la eficiencia en la administración y en el transporte a través de organismos vivos de los complejos de rutenio, es indispensable que su solubilidad en agua sea la mayor posible, lo que se ha conseguido mediante, por ejemplo, el uso de derivados de dialquilsulfóxidos. El mejor ejemplo de este tipo de compuestos lo constituye el [trans-RuCl<sub>4</sub>(DMSO)Im][ImH] (NAMI-A), que hasta el momento es el compuesto de rutenio conocido con mayores y más útiles propiedades anticancerígenas y por ello se encuentra en fase de ensayo clínico [G. Sava, R. Gagliardi, A. Bergamo, E. Alessio, G. Mestroni, Anticancer Res. 1999, 19, 962-972; M. Galanski, V. B. Arion, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, Curr. Pharm. Des. 2003, 9, 2078-2089].

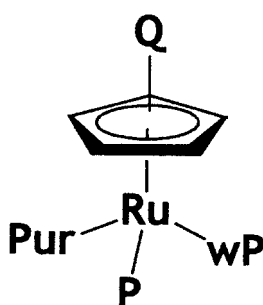
Los compuestos de Ru(II) unido a ligandos como PPh<sub>3</sub>, PTA y mPTA [Antonio M. Romerosa, Tatiana Campos Malpartida, Chaker Lidrissi, Mustapha Saoud, Manuel Serrano Ruíz, Mauricio Peruzzini, José Antonio Garrido Cárdenas, Federico García Maroto Inorg. Chem. 2006, 45, 1289-1298; Antonio Romerosa, Mustapha Saoud, Tatiana Campos-Malpartida, Chaker Lidrissi, Manuel Serrano-Ruiz, Maurizio Peruzzini, Jose Antonio Garrido-Cárdenas, Federico García-Maroto, Eur. J. Inorg. Chem. 2007, 2803-2812 (10º aniversario)] han demostrado que presentan una buena actividad frente al ADN siendo además muy solubles en agua, lo que constituye una ventaja adicional para su uso como compuestos de partida para la síntesis de nuevos fármacos.

Por otra parte, los derivados de purinas son componentes del ADN, tienen una actividad biológica definida y algunos de ellos exhiben una excelente actividad anticancerígena. Las metilxantinas, tales como teofilina, teobromina y cafeína se usan como estimulantes del sistema nervioso central (SNC) para el tratamiento del asma y de otras enfermedades pulmonares; como diuréticos y en enfermedades de tipo cardíaco como la insuficiencia cardíaca (IC). También las metilxantinas inhiben las fosfodiesterasas de los nucleótidos cíclicos, lo que puede deberse a la sustitución de los grupos alquilos, en las posiciones 1 y 3 de la xantina [Bemers-Price, S. J.; Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Faucette, L. F.; McCabe, F. L.; Sadler, P. J. Inorg. Chem. 1987, 26, 3383]. Cuando se añaden grupos alifáticos en la posición 8 de la teofilina aumenta la potencia inhibitoria enzimática de la misma. Así mismo los derivados de la teofilina formados por dos restos de teofilina unidos por carbonos C8 por grupos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n = 1,2,3,...) presentan una excelente actividad antitumoral [Deutsch, E.; Bushong, W.; Klavan, K. A.; Elder, R. C.; Forman, V. J.; Lukes, S. J. Science 1981, 214, 85]. Los tio y alquiltioderivados de teofilina son análogos a tiopurinas activas biológicamente tales como la 6-mercaptipurina, que se utilizan en el tratamiento de la leucemia linfoblástica y la leucemia granulocítica crónica [Deutsch, E.; Libson, K.; Jurison, S. Inorg. Chem. 1983, 30, 75]. Los alquiltioderivados de 6-mercaptipurina son activos contra el Sarcoma 180, el Adenocarcinoma 755 y la Leucemia L 1210. También se ha visto cómo el enlace Metal-S confiere a los derivados de platino ciertas particularidades que los hacen más agresivos a una mayor variedad de tumores [Las bases farmacológicas de la terapéutica. Rail, T. W. Goodman, L. S.; Gilman, A.; Editorial Médica Sudamericana, 6ª edición, Buenos Aires 1980].

Por lo tanto los complejos que contengan en su composición tanto Ru, fosfinas solubles en agua y purinas serían posibles agentes biológicos que conjugarían tanto solubilidad en agua, elevada actividad y especificidad frente a diferentes biomoléculas, tanto como estabilidad al aire y fácil administración. Se espera que la actividad biológica de estos compuestos sea mayor o diferente a la actividad biológica de sus partes a través de un proceso de sinergia entre dichas partes. Debido a la enorme variedad de compuestos que se pueden obtener los mismos presentarán una actividad específica frente a las biomoléculas tanto en intensidad como en actividad. Estos compuestos constituirían una serie de fármacos que actuarían a la carta, específicamente frente a ciertas biomoléculas diana y las enfermedades en las que participen.

## 10 Descripción de la invención

En primer lugar, la invención tiene por objeto los complejos de rutenio que comprenden derivados de ciclopentadienilo, fosfinas y bases púricas, de fórmula general I, que presentan actividad biológica en particular frente a moléculas cancerosas:



donde Ru representa un átomo de rutenio; Q representa un radical -R1, -R1-NH<sub>2</sub>, -R1-COOH, -R1-COO-, -R1-OH, -R1-COONCH<sub>3</sub>, -R1-COONCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, siendo R1 un grupo alquilo o arilo de hasta 18 carbonos; P representa una fosfina; wP representa una fosfina soluble en agua; Pur representa una base púrica o purina, citosina y timina.

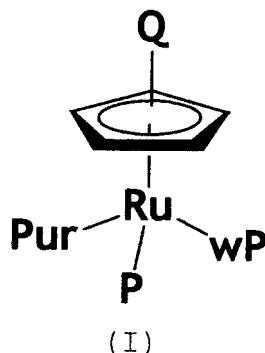
Un objeto adicional de la presente invención son los procedimientos para la obtención de los complejos de rutenio de fórmula general I. Se definen tres procedimientos diferentes para obtener los complejos de rutenio de fórmula I que se detallaran más adelante y consisten en:

- a) Substitución de las fosfinas del complejo [RuCl(CpQ)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] por fosfinas solubles en agua (wP), y reacción con una purina o su correspondiente purinato con citosina o timina.
- b) Reacción directa de una sal de rutenio (RuX<sub>3</sub>), derivado de ciclopentadienilo (Cp-Q) y fosfinas solubles (wP) y fosfinas (P). Una vez purificado, la reacción con una purina o su correspondiente purinato, con citosina o timina.
- c) El tercer procedimiento consiste en la reacción directa de una sal de rutenio (RuX<sub>3</sub>), un derivado de ciclopentadienilo (Cp-Q), fosfinas solubles en agua (wP), fosfinas (P) y purinas o su correspondientes purinatos, con citosina o timina.

Dichos compuestos aunarían propiedades anticancerígenas incrementadas respecto a las partes que los componen, mayor solubilidad en agua que las partes de las que están compuestos y resistencia a su descomposición bajo aire. Estas nuevas características tendría como consecuencia que los fármacos derivados de dichos compuestos tendrían una mejor forma de preparación, conservación y administración. Por otra parte la elevada actividad biológica que presentan, estaría acompañada de una alta especificidad frente a diferentes tumores que dependerá de la composición concreta del complejo. La alta eficiencia y selectividad de estos compuestos estaría ligada a su baja toxicidad frente al resto de células del organismo.

**Descripción detallada de la invención**

El primer aspecto de la invención se refiere a complejos de rutenio solubles en agua que comprenden derivados de ciclopentadienilo, fosfinas y bases púricas de fórmula general I:

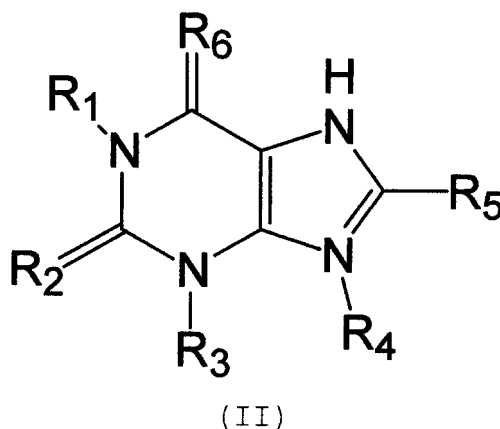


donde Ru representa un átomo de rutenio; Q representa un radical -R1, -R1-NH<sub>2</sub>, -R1-COOH, -R1-COO-, -R1-OH, -R1-COONCH<sub>3</sub>, -R1-COONCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, siendo R1 un grupo alquilo o arilo de hasta 18 carbonos; P representa una fosfina; wP representa una fosfina soluble en agua; Pur representa una base púrica, citosina y timina.

25 El átomo metálico de rutenio presenta una alta actividad biológica. Además se ha observado que su actividad frente a biomoléculas se intensifica cuando se encuentra coordinado a fosfinas. Se considera una realización preferida de la invención aquellos complejos de rutenio de fórmula I en los que P representa la trifenilfosfina y wP representa fosfinas con grupos sulfonato, fosfato, carbonato, amina, amonio, carboxilato, alcohol, aldehídos y sus mezclas. En este contexto, mezclas se refiere a fosfinas que poseen dos o más grupos funcionales de los anteriormente citados.

30 Los grupos representados por Q se pueden unir al ciclopentadienilo a través de cualquiera de los átomos de carbono de la estructura aromática. Opcionalmente Q puede estar como sustituyente a la vez sobre diferentes carbonos, lo que significa que puede haber 1, 2, 3, 4 o los 5 carbonos del ciclopentadienilo sustituidos. Se considera una realización preferida de la invención aquellos complejos de fórmula general I en los que R1 representa una cadena de átomo de carbono de 1 a 9 existiendo cualquier tipo de enlace entre dichos átomos de carbono y pudiendo existir entre ellos grupos aromáticos con 1, 2 ó 3 anillos.

35 En el contexto de la presente invención se entiende por purinas aquellas moléculas constituidas por un anillo imidazólico unido a uno pirimidínico por dos átomos de carbono, existiendo un sistema deslocalizado de electrones entre ellos en una estructura característica, llamada de purina, de fórmula II, que incluye aquellas estructuras moleculares que tomando como base la formada por un anillo imidazólico y pirimidínico presenta además cualquier tipo de sustituyente en cualquier posición de todas las posibles.



65 El segundo aspecto de la invención hace referencia a los diferentes procedimientos para la obtención de los complejos de rutenio de fórmula general I. En los procedimientos descritos a continuación los componentes y sustituyentes poseen el mismo significado que se les ha dado anteriormente al describir los complejos de rutenio de fórmula general I.

## ES 2 323 523 B1

El primero de los procedimientos comprende:

- a) Substitución de una o dos trifenilfosfinas del complejo  $[\text{RuCl}(\text{CpQ})(\text{PPh}_3)_2]$  por la misma o diferentes fosfinas solubles en agua (wP)
- b) Reacción de los complejos de la etapa a) una vez purificados con una purina, o bien su correspondiente purinato, o con citosina o timina.

Asimismo, los complejos de fórmula I pueden obtenerse a través del procedimiento II, que comprende:

- c) Reacción directa de una sal de rutenio ( $\text{RuX}_3$ ), un derivado de ciclopentadienilo (Cp-Q) y solo fosfinas solubles (wP), iguales o diferentes, o junto con cualquier otro tipo de fosfina (P)
- d) Los complejos obtenidos en la etapa a) son purificados y se les hace reaccionar o bien con una purina, o su correspondiente purinato, o con citosina o timina.

El tercer y último de los procedimientos comprende la reacción directa de una sal de rutenio ( $\text{RuX}_3$ ), un derivado de ciclopentadienilo (Cp-Q), fosfinas solubles en agua (wP), fosfinas (P) y purinas, o bien sus correspondientes purinato, o bien con citosina o con timina.

Todos estos procedimientos se llevan a cabo en un medio de reacción formado por un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre agua, etanol, metanol, acetato de etilo, isopropanol, terbutanol, etilenglicol, diglima (Bis(2-metoxietil)éter), glima (Glicol dimetil éter), cloroformo, diclorometano, benceno, tolueno, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo. Es especialmente preferido el etanol, acetona y agua.

Los procedimientos anteriores pueden llevarse a cabo en condiciones de temperatura de entre  $-60^\circ\text{C}$  a  $150^\circ\text{C}$  y entre 0,5 y 100 atmósferas de presión, con o sin agitación. Preferiblemente, las reacciones se llevan a cabo a un rango de temperaturas de  $5^\circ\text{C}$  a  $60^\circ\text{C}$  y con presiones entre 0,5 y 10 atmósferas.

Las sales de rutenio ( $\text{RuX}_3$ ) usadas en el contexto de la presente invención se pueden seleccionar de entre haluros de rutenio, nitratos de rutenio, fosfatos de rutenio, percloratos de rutenio y carbonatos de rutenio.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición con actividad biológica que comprende algún complejo de rutenio de fórmula general I y cualquier compuesto adicional con actividad biológica.

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

### Ejemplo 1

Usando el procedimiento 1: En un matraz aforado se introducen con fuerte agitación tolueno (50 mL),  $[\text{Ru}(\text{CpCOOH})\text{Cl}(\text{PPh}_3)_2]$  (300 mg) y  $\text{mPTA}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$  (mPTA = metil-1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano) (376 mg), efluándose la suspensión resultante. A las 4 horas la solución obtenida se filtra y por enfriamiento de las aguas se obtiene el complejo  $[\text{Ru}(\text{CpCOOH})\text{Cl}(\text{PPh}_3)(\text{mPTA})](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ . El complejo obtenido se hace reaccionar en 50 mL de Etanol a reflujo con citosina (492 mg), obteniéndose a las 6 horas un producto, el cual se filtra, lava con cloroformo y se seca al aire, siendo el complejo  $[\text{Ru}(\text{CpCOOH})(\text{citosina-kN})(\text{PPh}_3)(\text{mPTA})](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ .

### Ejemplo 2

Usando el procedimiento 1: En un balón de reacción se añade con fuerte agitación tolueno (50 mL),  $[\text{RuCp}^*\text{Cl}(\text{PPh}_3)_2]$  (300 mg) ( $\text{Cp}^*$  = Ciclopentadienilopentametilado) (380 mg) y  $\text{mPTA}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$  (mPTA = metil-1, 3, 5-triaza-7-fosfaadamantano) (193 mg) y se lleva a reflujo. A las 6 horas la suspensión se filtra y por enfriamiento de las aguas de filtrado se obtiene el complejo  $[\text{RuCp}^*\text{Cl}(\text{mPTA})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ . El complejo obtenido se hace reaccionar en 30 mL de cloroformo a temperatura ambiente con 8-benzil-tio-teofilina (371 mg) obteniéndose a las 24 horas un precipitado, el cual se filtra, lava con cloroformo y se seca al aire, constituyendo el complejo  $[\text{RuCp}^*(8\text{-benzil-tio-teofilinato-kN7})(\text{mPTA})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ .

### Ejemplo 3

Usando el procedimiento 2: En un tubo de vidrio de 40 mm de diámetro se añade cloroformo (30 mL) y con fuerte agitación  $\text{Ru}(\text{NO}_3)_3$  (200 mg), metil-Ciclopentadienilo (852 mg), PTA (PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano) (330 mg). La suspensión resultante se mantiene a  $40^\circ\text{C}$  durante 2 horas y a continuación se añade guanidina (900 mg) y propilamina (400 mg), manteniéndose la agitación a  $40^\circ\text{C}$  durante 6 horas más. Por eliminación del disolvente se obtiene el complejo  $[\text{RuCp}(\text{PTA})_2(\text{guanidinato})]$ .

## ES 2 323 523 B1

### Ejemplo 4

Usando el procedimiento 2: En un tubo de vidrio de 20 mm de diámetro se añade agua (20 mL), RuCl<sub>3</sub> (120 mg), Ciclopentadienilo (979 mg), NaTPPMS (NaPPh<sub>2</sub>PhSO<sub>3</sub>) (633 mg). La suspensión se calienta a 50°C durante 6 horas, manteniendo la agitación y todo el sistema bajo atmósfera inerte. Al enfriar se forma un producto que se filtra y seca al aire. Dicho producto se disuelve en 40 mL de agua a 50°C y se añade adeninato de sodio (780 mg). El conjunto se calienta a 50°C durante 4 horas. La solución obtenida se enfría y se evapora bajo presión reducida obteniéndose el complejo Na<sub>2</sub>[RuCp(TPPMS)<sub>2</sub>(adeninato)].

### 10 Ejemplo 5

Usando el procedimiento 3: En un balón de 500 mL se añaden Ru<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (0.5 g), NaTPPTS (NaP(PhSO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) (2215 mg), Cp (433 mg), xantina (800 mg), KOH (100 mg) y 300 mL de Etanol, calentándose la mezcla a reflujo. A las 12 horas se enfría y la suspensión obtenida se filtra sobre una columna de 5 cm de altura y 3 cm de diámetro de zeolita, la cual se lava con dos porciones de 2 mL de agua. Por concentración de la disolución resultante se obtiene el complejo Na<sub>2</sub>[RuCp(xantinato)(TPPTS)<sub>2</sub>].

### Ejemplo 6

20 Usando el procedimiento 3: En un reactor de 250 mL se añade con fuerte agitación agua (50 mL), RuCl<sub>3</sub> (120 mg), Ciclopentadienilo (979 mg), PPh<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>)Cl (464 mg) y timidato de potasio (820 mg). La suspensión se mantiene a 50°C durante 6 horas, manteniendo la agitación y bajo atmósfera inerte. La solución obtenida se enfría y se deja evaporar al aire, obteniéndose el complejo [RuCp(PPh<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)(timidato)] Cl.

25

30

35

40

45

50

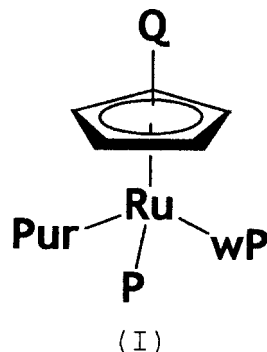
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Complejos de rutenio solubles en agua que comprenden derivados de ciclopentadienilo, fosfinas y bases púricas, citosina y timina de fórmula general I:

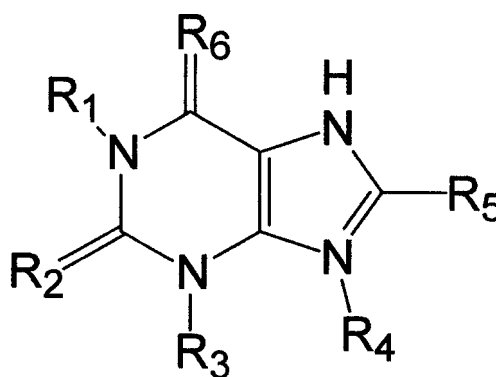


donde

- Ru representa un átomo de rutenio;
- Q representa un radical -R1, -R1-NH<sub>2</sub>, -R1-COOH, -R1-COO<sup>-</sup>, -R1-OH, -R1-COONCH<sub>3</sub>, -R1-COONCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, siendo R1 un grupo alquilo o arilo de hasta 18 carbonos;
- P representa una fosfina;
- wP representa una fosfina soluble en agua;
- Pur representa una purina, citosina y timina.

2. Complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizados** porque P representa una trifenil fosfina, tribenzilfosfina, trietilfosfina y tripropilfosfina.

3. Complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizados** porque Pur representa bases púricas según la fórmula II, citosina, timina y sus derivados desprotonados.



4. Procedimiento de obtención de complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

- a) Substitución de una o dos trifenilfosfinas del complejo [RuCl(CpQ)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] por fosfinas solubles en agua (wP)
- b) Reacción de los complejos de la etapa a) con bases púricas, citosina y timina.

## ES 2 323 523 B1

5. Procedimiento de obtención de complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

a. Reacción directa de una sal de rutenio ( $\text{RuX}_3$ ), derivado de ciclopentadienilo (Cp-Q) y fosfinas solubles (wP) y fosfinas (P)

b. Reacción de los complejos de la etapa a) con bases púricas, citosina y timina.

6. Procedimiento de obtención de complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado** porque comprende la reacción directa de una sal de rutenio ( $\text{RuX}_3$ ), un derivado de ciclopentadienilo (Cp-Q), fosfinas solubles en agua (wP), fosfinas (P) y bases púricas, citosina y timina.

7. Procedimiento de obtención de complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 **caracterizado** porque los disolventes usados para llevar a cabo las reacciones pueden ser agua, etanol, metanol, acetato de etilo, isopropanol, terbutanol, etilenglicol, diglima (Bis(2-metoxietil) éter), glima (Glicol dimetil éter), cloroformo, diclorometano, benceno, tolueno, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo y sus mezclas.

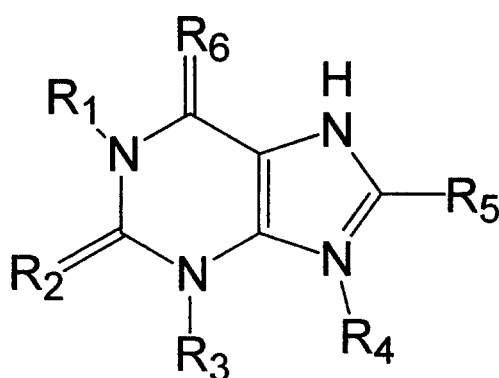
8. Procedimiento de obtención de complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 **caracterizado** porque las reacciones se llevan a cabo a un rango de temperaturas de entre  $-60^\circ\text{C}$  a  $150^\circ\text{C}$  con o sin agitación.

9. Procedimiento de obtención de complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con la reivindicación 8 **caracterizado** porque las reacciones se llevan a cabo preferentemente entre un rango de temperaturas de  $5^\circ\text{C}$  a  $60^\circ\text{C}$ .

10. Procedimiento de obtención de complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con acuerdo con las reivindicaciones 4 a 6 **caracterizado** porque Cp-Q representa un derivado de ciclopentadienilo donde Q se selecciona de un radical R1, R1-NH<sub>2</sub>, R1-COOH, R1-COO<sup>-</sup>, R1-OH, R1COONCH<sub>3</sub>, R1COONCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, siendo R1 un grupo alquilo o arilo de hasta 18 carbonos.

11. Procedimiento de obtención de complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 6 porque wP representa una fosfina soluble en agua seleccionada entre fosfinas de con grupos sulfonato, fosfato, carbonato, amina, amonio, carboxilato, alcohol, aldehído y sus mezclas.

12. Procedimiento de obtención de complejos de rutenio solubles en agua de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 6 **caracterizado** porque como bases púricas se emplean compuestos de fórmula general II, en donde R1-R6 son átomos y grupos de hasta 6 átomos de C y que contengan átomos de N, O y S.



(II)

13. Procedimiento de obtención a partir de sales de rutenio de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 6 donde las sales de rutenio ( $\text{RuX}_3$ ) se seleccionan entre haluros de rutenio, nitratos de rutenio, fosfatos de rutenio, percloratos de rutenio y carbonatos de rutenio.

14. Procedimiento de obtención de compuestos según la reivindicación 1 que presentan actividad biológica por si solos.

15. Procedimiento de obtención de compuestos según la reivindicación 1 que presentan actividad biológica junto con cualquier sistema que ya presente actividad biológica.





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 323 523

② Nº de solicitud: 200800226

③ Fecha de presentación de la solicitud: 16.01.2008

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	DORCIER, A. et al. "Studies on the reactivity of organometallic Ru-, Rh- and Os-pta complexes with DNA model compounds". Journal of Inorganic Biochemistry, 2008, Volumen 102, páginas 1066-1076. [Disponible en línea el 13.11.2007]. Ver página 1066, resumen; tablas 1, 2 y 4.	1-15
A	SCOLARO, C. et al. "Tuning the hydrophobicity of ruthenium(II)-arene (RAPTA) drugs to modify uptake, biomolecular interactions and efficacy". Dalton Transactions, 2007, páginas 5065-5072. [Disponible en línea el 26.09.2007]. Ver página 5065, resumen, introducción.	1-15
A	SCOLARO, C. "In Vitro and in Vivo Evaluation of Ruthenium(II)-Arene PTA Complexes". Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Volumen 48, Número 12, páginas 4161-4171. Ver página 4161, resumen; página 4162, cuadro 1.	1-15
A	ALLARDYCE, C.S. "[Ru(n-6-p-cymene)Cl <sub>2</sub> (pta)] (pta=1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo-[3.3.1.1]decane): a water soluble compound that exhibits pH dependent DNA binding providing selectivity for diseased cells". Chemical Communications, 2001, páginas 1396-1397. Ver página 1396, resumen.	1-15

#### 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

23.03.2009

Examinador

G. Esteban García

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C01G 55/00** (2006.01)

**C01G 1/00** (2006.01)

**A61K 33/24** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

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

C01G, A61K, A61P

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

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

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.03.2009

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-15	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-15	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

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	Journal of Inorganic Biochemistry, 2008, Vol. 102, pp. 1066-1076	13.11.2007
D02	Dalton Transactions, 2007, pp. 5065-5072	26.09.2007
D03	Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Vol. 48, pp. 4161-4171	21.05.2005
D04	Chemical Communications, 2001, pp. 1396-1397	11.07.2001

**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**

El objeto de la invención es una serie de complejos de rutenio de fórmula general I solubles en agua que comprenden derivados de ciclopentadienilo, fosfinas y bases púricas, citosina o timina, y tres procedimientos alternativos, en una o varias etapas, para la obtención de los mismos.

El documento D01 divulga una serie de complejos areno-metal que contienen además como ligandos 1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo-[3.3.1.1]decanofosfina (PTA), cloro y un grupo seleccionado entre un derivado de purina y un nucleósido (página 1066, resumen). Entre estos complejos se encuentran los complejos de rutenio que comprenden pentametilciclopentadienilo como sustituyente areno junto a un nucleósido (guanosina, inosina, adenosina, citidina, timidina o uridina), una fosfina (PTA ó su derivado metilado), y un ligando seleccionado entre cloro e hidruro (tabla 4) y los que comprenden benceno como areno, 9-metilguanina ó 9-metiladenina como base púrica y PTA como fosfina, además de cloro o hidruro (tabla 2). Los complejos divulgados en este documento, que son útiles en la terapia del cáncer (ver introducción), se obtienen como aductos por sustitución de un ligando cloro cuando los correspondientes complejos de partida 1, 2 ó 7 se someten a reacción con una base púrica o un nucleósido (tablas 1 y 2).

El documento D02 divulga complejos organometálicos de areno-rutenio (II) que comprenden fosfinas y que presentan actividad antitumoral al ser capaces de unirse al ADN (página 5065, resumen, introducción). En concreto, se divulgan los complejos 1b y 2b, que presentan dos ligandos derivados de fosfina, como son 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano (PTA) y trifenilfosfina, un ligando cloro y p-cimeno ó 2-feniletanol como areno, respectivamente.

El documento D03 divulga complejos organometálicos de areno-rutenio (II) de fórmula general  $RuCl_2(n6\text{-areno})\text{-}(PTA)$ , útiles para el tratamiento de diversos tipos de tumores y metástasis (página 4161, resumen). Entre estos compuestos se encuentran los complejos denominados RAPTA, que presentan un grupo derivado de benceno como areno, un ligando derivado de fosfina seleccionado entre 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano (PTA) y su derivado metilado (Me-PTA), y dos ligandos cloro (página 4162, cuadro 1).

El documento D04 divulga igualmente el complejo de fórmula  $Ru(n6\text{-p-cimeno})Cl_2(pta)$  y su aplicación en la terapia del cáncer, siendo su interacción con el ADN dependiente del pH, lo que aumenta su selectividad hacia las células cancerígenas y reduce su toxicidad hacia las células sanas (página 1396, resumen).

Los documentos citados D01-D04 muestran tan sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación, revela ni contiene sugerencia alguna que dirija al experto en la materia hacia los complejos de rutenio de fórmula general I, que presentan en su estructura simultáneamente dos ligandos fosfina, uno de ellos soluble en agua, junto a ciclopentadienilo y a una base seleccionada entre citosina, timina y un derivado de purina (reivindicación independiente 1); y por tanto, tampoco hacia los procedimientos para su preparación (reivindicaciones independientes 4, 5 y 6).

En consecuencia, se considera que la invención definida en las reivindicaciones 1-15 cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva, según lo establecido en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.