

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 171**

21 Número de solicitud: 201030886

51 Int. Cl.:

**C07D 491/147** (2006.01)

**C07D 491/22** (2006.01)

**A61K 31/4741** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **08.06.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2011**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**28.12.2011**

71 Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)** (Titular al 45%)  
**c/ Serrano, 117**  
**28006 Madrid, ES**  
**Institut de Recerca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron** (Titular al 10%) y  
**Universidad Politècnica de Valencia** (Titular al 45%)

72 Inventor/es: **Corma Canós, Avelino;**  
**Díaz Cabañas, María José;**  
**Rodríguez Berna, Guillermo y**  
**Schwartz Navarro, Simó**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

54 Título: **Derivados de Camptotecina como agentes antitumorales.**

57 Resumen:

Derivados de Camptotecina como agentes antitumorales. La presente invención se refiere a una serie de derivados de derivados de 9-(amidometil)-10-Hidroxicamptotecinas N-sustituidos y 9-(imidometil)-10-Hidroxicamptotecinas N-sustituidos, que actúan como agentes antitumorales, con posible aplicación como fármacos para curar, detener o paliar tumores o cáncer, tales como el cáncer de útero. Del mismo modo, la presente invención, se refiere al procedimiento de síntesis de dichos derivados de la Camptotecina y al uso de los mismos como agentes antitumorales.

## DESCRIPCIÓN

Derivados de Camptotecina como agentes antitumorales.

5 La presente invención se refiere a una serie derivados de 9-(amidometil)-10-Hidroxicamptotecinas N-sustituidos y 9-(imidometil)-10-Hidroxicamptotecinas N-sustituidos, que actúan como agentes antitumorales, con aplicación dentro del ámbito de la industria farmacéutica como fármacos para curar, detener o paliar tumores o cáncer, tales como el cáncer de útero.

10 Del mismo modo, la presente invención, se refiere al procedimiento de síntesis de dichos derivados de la Camptotecina y al uso de los mismos como agentes antitumorales.

**Estado de la técnica anterior**

15 La 20-(S)-Camptotecina (CPT), con nomenclatura IUPAC: (S)-4-Etil-4-hidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino [1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, y sus derivados sintéticos, se encuentran entre los agentes antitumorales más prometedores que actualmente se conocen.

20 La CPT es un alcaloide fitotóxico aislado por primera vez de los extractos de una planta ornamental de origen chino, como se describe en *Wall et al., J. Am. Chem. Soc., vol. 88(16), pp. 3888-3890, (1966)*. A principios de los años 70, los estudios iniciales, centrados en el mecanismo de acción de la CPT, determinaron que la actividad citotóxica del alcaloide podría producirse debido a la capacidad de inhibir la síntesis de ADN y ARN. Se observó que dicha inhibición se producía de forma reversible, pero aumentando la concentración y el tiempo de exposición de la CPT el bloqueo de las secuencias se volvía irreversible. Las conclusiones generales determinaron que la CPT es selectiva en la fase S del ciclo celular, detiene la fase G<sub>2</sub> e induce la fragmentación del ADN cromosomal.

25 La CPT presenta una estructura pentacíclica con un centro asimétrico en el anillo E y una configuración 20(S). La molécula está formada por un núcleo de quinolina (anillos A y B) unido a un anillo de piridona (anillo D) y con un anillo de lactona de 6 átomos de carbono (anillo E) que presenta un grupo hidroxilo de configuración S.

30 La CPT se considera uno de los agentes con mayor potencia antitumoral *in vitro* que se conoce, sin embargo, sus aplicaciones terapéuticas se ven comprometidas debido a su nula solubilidad en agua y su extrema toxicidad. La mayoría de estos efectos adversos se deben a la rápida inactivación que sufre el alcaloide en condiciones fisiológicas al abrirse el anillo de lactona para dar lugar a su forma de carboxilato. Si bien, la forma abierta del compuesto pasa a ser soluble en agua, su actividad antitumoral se pierde y la estructura de carboxilato es fácilmente filtrada por los riñones, produciendo, entre otros daños, cistitis hemorrágica severa y extrema mielosupresión.

35 Basándose en los estudios que relacionan la actividad antitumoral de la CPT y su estructura química, en las últimas dos décadas se han sintetizado numerosos derivados con el objetivo de mejorar la actividad citotóxica del fármaco. En este aspecto, las sustituciones que se han llevado a cabo en las posiciones 7 y 9 del anillo quinolínicico de la CPT han demostrado ser favorables para aumentar la potencia antitumoral del alcaloide.

40 Posiblemente, y debido a su actual uso clínico, el Topotecan (9-dimetilaminometil-10-hidroxiCPT), es uno de los derivados de la CPT más representativos del potencial farmacológico de la sustitución en la posición 9. De igual modo, su metodología de obtención mediante la reacción de Mannich ha permitido desarrollar numerosas modificaciones aminométicas recogidas en la literatura, con comportamientos terapéuticos dispares. Sin embargo, no existen precedentes en la obtención de derivados amidométicos, ni imidométicos en mencionada posición que deberían ofrecer un aumento del carácter lipofílico de la molécula, así como una densidad electrónica diferente en función de la sustitución que sufre el átomo de nitrógeno como metilo, dimetilo, amida o imida. Aspectos que deberían ser considerados y estudiados para futuros desarrollos de CPT.

45 La optimización del comportamiento citotóxico de la molécula de CPT, pasa por la aplicación de rutas sintéticas alternativas enfocadas hacia la obtención de nuevos derivados, capaces de ofrecer nuevas conclusiones sobre el actividad farmacológica del alcaloide, tanto en el ámbito de la toxicidad, actividad antitumoral, estabilidad y resistencia tumoral.

**Descripción de la invención**

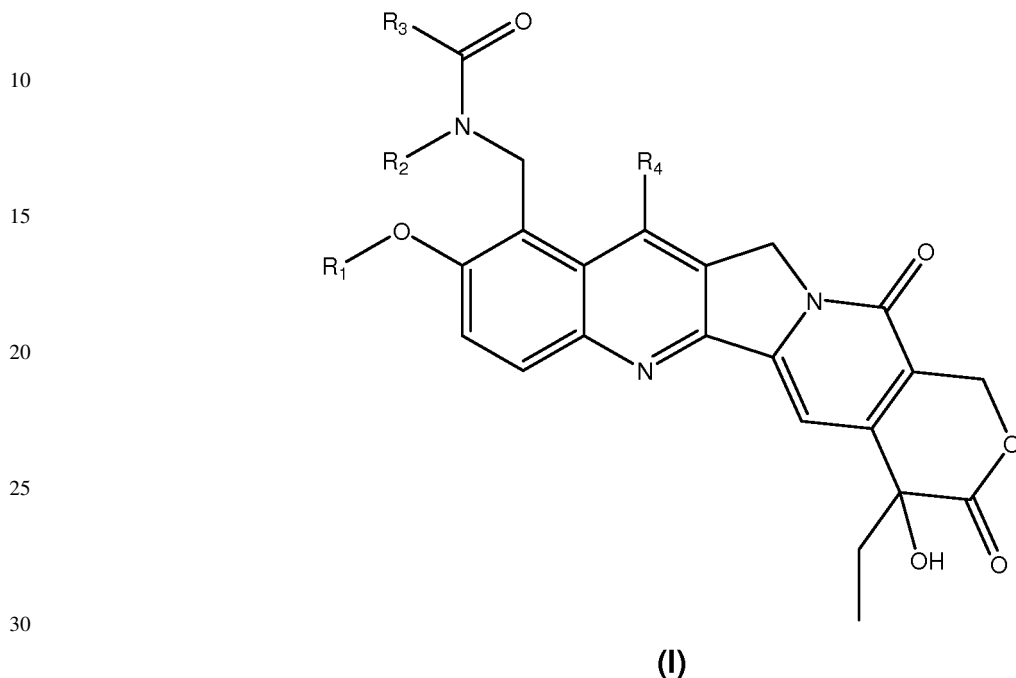
50 La presente invención se refiere a una serie derivados de 9-(amidometil)-10-Hidroxicamptotecinas N-sustituidos y 9-(imidometil)-10-Hidroxicamptotecinas N-sustituidos, que actúan como agentes antitumorales, con posible aplicación dentro del ámbito de la industria farmacéutica, como fármacos para curar, detener o paliar tumores o cáncer, tales como el cáncer de tipo epitelial como por ejemplo y sin sentido limitativo el cáncer de útero, por tanto, la invención se refiere al uso de estos compuestos como agentes antitumorales. Además, la presente invención se refiere al procedimiento de síntesis de dichos derivados de la Camptotecina en un único paso, generados *in situ*, con el núcleo de 10-HidroxiCPT o derivados del mismo.

55 La presente invención permite la obtención de nuevos derivados de la CPT mediante la reacción de amidometilación de Tscherniac-Einhorn de forma eficiente y altamente viable.

## ES 2 371 171 A1

De esta manera, la metodología descrita permite introducir de forma sencilla nuevos grupos funcionales de distinta naturaleza, inaccesibles mediante otras rutas sintéticas y susceptibles de aportar un comportamiento favorable en la actividad antitumoral de la CPT.

5 Por lo tanto un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



35 donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

40 R<sup>2</sup> se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquiniilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -COR<sup>7</sup>, -COOR<sup>8</sup>, arilo o heterocíclico,

R<sup>3</sup> se selecciona de la lista que comprende un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquiniilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COR<sup>7</sup>, -COOR<sup>8</sup>, arilo, heterocicloalquilo o unido a R<sup>2</sup> formado un heterocicloalquilo,

45 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup>, son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, y

R<sup>7</sup> se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o arilo,

50 o sus sales, isómeros o solvatos.

55 El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcocixarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

60 El término "alqueniilo" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4, y que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Los radicales alqueniilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcocixarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

65 El término "alquiniilo" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4, y que contienen uno o más enlaces carbono-carbono triples, por ejemplo, 1-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo, etc.

## ES 2 371 171 A1

El término "arilo" se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, por ejemplo un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcocarbonilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere, en la presente invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 15 miembros, que está insaturado, saturado o parcialmente saturado, y que consiste en átomos de carbono y al menos en un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente tiene de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos y más preferiblemente de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para el propósito de esta invención el heterociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir anillos fusionados. Los átomos de nitrógeno, carbono y azufre del radical heterocíclico opcionalmente pueden estar oxidados; los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de heterociclos pueden ser, no limitativamente: azepinas, índoles, imidazoles, isotiazoles, tiadiazoles, furano, tetrahydrofurano, benzimidazol, benzotiazol, piperidina, piperazina, purina, quinolina.

En una realización preferida, es  $R^1$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre H o alquilo  $C_1-C_4$ .

En otra realización preferida,  $R^1$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente entre H o alquilo  $C_1-C_2$ .

En otra realización preferida  $R^1$  es hidrógeno o un grupo metilo.

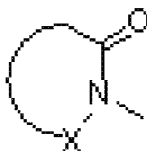
Según otra realización preferida  $R^4$  es hidrógeno o un grupo etilo.

Según otra realización preferida,  $R^2$  es hidrógeno.

Según otra realización preferida,  $R^3$  es un grupo alquilo  $C_1-C_4$ .

En otra realización preferida  $R^3$  es un grupo metilo.

Según otra realización preferida  $R^3$  está unido a  $R^2$  formando un grupo heterocicloalquilo de fórmula general (II):



(II)

donde X se selecciona entre un grupo alquilo  $C_3-C_5$  o un grupo carbonilo (-CO).

En otra realización preferida el grupo heterocicloalquilo de fórmula general (II) se selecciona de la lista que comprende pirrolidinona, maleimida, succinimida, hidantoina, glutaridima, urazol y ftalimida, preferiblemente pirrolidinona, maleimida, o ftalimida y más preferiblemente ftalimida.

Según otra realización preferida el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la siguiente lista:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina
- 20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahydroftalimida)metilcamptotecina
- 20(S)-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina
- 20(S)-9-Acetamidometil-10-hidroxicamptotecina
- 20(S)-10-Hidroxi-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-ftalimidomethylcamptotecina.
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahydroftalimida)metilcamptotecina

## ES 2 371 171 A1

- 20(S)-9-Acetamidometil-7-Etil-10-hidroxicamptotecina
- 20(S)-10-Hidroxi-7-Etil-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina

5

Según otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina o
- 10 - 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

20

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

25

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales, isómeros o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, isómeros o solvatos.

35

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según definido anteriormente y al menos un adyuvante, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, esta composición además comprende otro principio activo.

40

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sales, isómeros o solvatos de los mismos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, isómeros o solvatos.

45

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

50

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, isómeros y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, profármaco o solvato del mismo.

55

En otra realización particular, dicha composición farmacéutica se prepara en forma de una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.).

60

65

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento.

## ES 2 371 171 A1

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como descrito anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Según una realización preferida, el tipo de cáncer es de tejido epitelial.

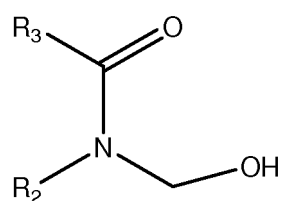
5

Según otra realización preferida, el cáncer de tipo epitelial se selecciona de la siguiente lista: cáncer de colon o colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero o endometrio, cáncer y quistes de ovario, cáncer de piel melanoma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico, cáncer de testículo o seminoma, cáncer de garganta o laringe supraglótico, cáncer de vesícula biliar, carcinoma microcítico pulmonar o cáncer broncogénico de células pequeñas, cáncer de estómago o gástrico, cáncer de páncreas o pancreático, leucemia leucosis y cáncer a la sangre o hematológico, cáncer y tumor cerebral o intracraneal, cáncer de hígado o hepático, cáncer de vejiga, cáncer de esófago o esofágico y cáncer oral o bucal de lengua y piso.

10

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula general (IV):

15



20

25

(III)

30

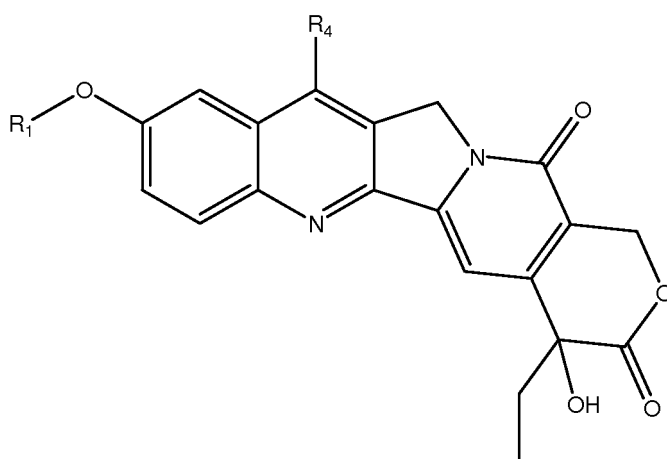
donde:

35

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definieron anteriormente,

con un compuesto de fórmula (IV):

40



45

50

55

(IV)

60

donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se definieron anteriormente.

Según una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en medio ácido.

65

El proceso presentado en la presente invención, muestra rendimientos óptimos para el desarrollo industrial y posibles procesos de escalado.

## ES 2 371 171 A1

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

#### 1. Síntesis de los compuestos de fórmula (I)

Los ejemplos descritos a continuación representan algunos de los derivados incluidos en la presente invención así como su metodología de preparación.

Los derivados detallados en los siguientes ejemplos fueron preparados a partir de los correspondientes productos comerciales, 20(S)-10-Hidroxycamptotecina o 20(S)-7-Etil-10-Hidroxycamptotecina y N-hidroximetilamidas o N-Hidroximetilimididas.

Generalmente, varios disolventes permiten desarrollar la reacción, entre ellos, diclorometano, ácido acético, nitrometano, DMF. De igual modo la temperatura de la reacción permite un rango amplio de posibilidades y no es necesario limitarla a 0°C.

##### 1.1. Preparación de la 20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina

N-(Hidroximetil)ftalamida (100 mgrs, 0.56 mmol) se añadieron poco a poco a una disolución continuamente agitada de 10-Hidroxycamptotecina (204 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido obtenido puede considerarse suficientemente puro para ser utilizado en pasos posteriores, obteniéndose 261 mgrs.

Rendimiento: 89%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.87 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.4 Hz); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 5.23 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N); 5.26 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-17); 5.41 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 6.48 (s, 1H, -OH); 7.26 (s, 1H, H-14); 7.45 (d, 1H, 1Ar, J = 9.2 Hz, H-11); 7.82 (s, 4H, -Ftal-4); 8.01 (d, 2H, 1Ar, J = 9.1 Hz, H-12); 8.87 (s, 1H, 1Ar, H-7); 10.48 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 8.12, 30.61, 33.51, 50.68, 65.622, 72.75, 113.64, 118.60, 122.65, 123.36, 126.55, 129.06, 130.19, 130.99, 131.90, 134.77, 143.64, 146.13, 149.34, 150.40, 155.65, 157.20, 167.94, 172.87.

##### 1.2. Preparación de la 20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina

N-Hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidroftalimida (75 mgrs, 0.41 mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación 10-Hidroxycamptotecina (151 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyentes: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 100:5) para obtener 197 mgrs. (0.37 mmol) de un sólido amarillo.

Rendimiento 91% <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.87 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.4 Hz); 1.64 (bs, 4H, Phth-4); 1.81-1.91 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2.19 (bs, 4H, Phth-4); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 5.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-17); 5.41 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 7.25 (s, 1H, H-14); 7.45 (d, 1H, 1Ar, J = 9.2 Hz, H-11); 8.0 (d, 1H, 1Ar, J = 9.1 Hz, H-12); 8.78 (s, 1H, 1Ar, H-7); 10.44 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.73, 19.41, 20.77, 30.18, 32.31, 50.29, 65.21, 72.36, 95.85, 113.62, 118.18, 122.27, 126.18, 128.63, 129.71, 130.54, 140.85, 143.22, 145.74, 148.89, 150.02, 155.20, 156.81, 170.35, 172.50.

##### 1.3. Preparación de la 20(S)-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina

N-Hidroximetilmaleimida (60 mgrs, 0.47 mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 10-Hidroxycamptotecina (172 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 100:5) para dar 109 mgrs. (0.23 mmol).

Rendimiento 50% <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.87 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.3 Hz); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 5.04 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N); 5.26 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-17); 5.41 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 6.50 (s, 1H, -OH); 6.98 (s, 2H, CH=CH, -Mal-2);

## ES 2 371 171 A1

7.26 (s, 1H, H-14); 7.47 (d, 2H, 1Ar, J = 9.1 Hz, H-11); 8.01 (d, 1H, 1Ar, J = 9.1 Hz H-12); 8.75 (s, 1H, H-7); 10.49 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.71, 30.18, 32.61, 38.56, 48.56, 50.29, 54.83, 65.20, 72.36, 95.93, 113.22, 118.19, 122.26, 126.03, 128.58, 129.83, 130.58, 134.46, 143.21, 145.73, 148.93, 150.05, 155.23, 156.84, 170.73, 172.52.

5

### 1.4. Preparación de la 20(S)-9-Acetamidometil-10-hidroxicamptotecina

N-(hidroximetil)acetamida (25 mgrs, 0.28 mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 10-Hidroxicamptotecina (102 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

10

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 100:5) para obtener 79 mgrs. (0.18 mmol) de un sólido amarillo.

15

Rendimiento 64% <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.88 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.5 Hz); 1.85 (s, 5H, -CH<sub>2</sub>, -N(O)CH<sub>3</sub>); 4.65 (d, 2H, -CH<sub>2</sub>N-, J = 4.8 Hz); 5.26 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-17); 5.42 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 6.51 (s, 1H, -OH); 7.26 (s, 1H, H-14); 7.52 (d, 2H, 1Ar, J = 9.1 Hz, H-11); 8.02 (d, 1H, 1Ar, J = 9.1 Hz, H-12); 8.48 (t, 1H, -NHC(O)-, J = 5.1 Hz); 8.68 (s, 1H, 1Ar, H-7); 10.71 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.76, 22.19, 30.19, 33.28, 65.21, 72.36, 95.87, 116.34, 118.23, 122.96, 126.31, 128.53, 129.97, 130.43, 143.55, 145.75, 149.06, 150.03, 154.97, 156.81, 170.26, 172.48.

20

### 1.5. Preparación de la 20(S)-10-Hidroxi-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina

1-(Hidroximetil)-2-Pirrolidinona (35 mgrs, 0.30 mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 10-Hidroxicamptotecina (110 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

25

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 100:5) para obtener 102 mgrs. (0.22 mmol) de sólido amarillo.

30

Rendimiento 74% <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.88 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.3 Hz); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2.08-2.16 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-Me(O)-); 2.24-2.30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>(O)-); 3.17-3.26 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-); 4.81 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N); 5.26 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-17); 5.47 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 6.96 (s, 1H, H-14); 7.55 (d, 1H, 1Ar, J = 9.1 Hz, H-11); 8.04 (d, 2H, 1Ar, J = 9.1 Hz, H-12); 8.76 (s, 1H, 1Ar, H-7). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.72, 17.10, 28.86, 30.17, 35.82, 46.08, 50.24, 65.20, 72.36, 95.87, 114.01, 118.23, 122.37, 126.23, 128.60, 130.14, 130.75, 143.53, 145.71, 149.13, 149.99, 155.44, 156.76, 172.50, 173.97.

35

### 1.6. Preparación de la 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-ftalimidomethylcamptotecina

N-(Hidroximetil)ftalamida (60 mgrs, 0.34 mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxicamptotecina (133 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

45

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 100:5) para obtener 180 mgrs. (0.33 mmol).

Rendimiento: 97% <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.88 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.3 Hz); 1.41 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.5 Hz); 1.82-1.91 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 5.031 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-); 5.36 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-17); 5.43 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 6.52 (s, 1H, -OH); 7.25 (s, 1H, H-14); 7.40 (d, 1H, 1Ar, J = 9.2 Hz, H-11); 7.80 (s, 4H, -Ftal-4); 8.01 (d, 2H, 1Ar, J = 9.2 Hz, H-12); 10.46 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.72, 13.71, 25.81, 30.19, 36.46, 65.24, 72.38, 95.70, 113.83, 118.04, 121.15, 122.80, 128.71, 130.71, 131.50, 132.21, 134.31, 144.18, 145.07, 146.31, 148.12, 150.07, 156.14, 156.81, 167.54, 172.53.

55

### 1.7. Preparación de la 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina

N-Hidroximetilmaleimida (55 mgrs, 0.43 mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxicamptotecina (168 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

60

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 100:5) para obtener 143 mgrs. (0.29 mmol).

65

Rendimiento 66% <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.87 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>-19, J = 7.3 Hz); 1.37 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.5 Hz); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-18); 5.1 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-); 5.33 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-17); 5.42 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 6.5 (s, 1H, OH);



## ES 2 371 171 A1

6.93 (s, 2H, -CH=CH-); 7.24 (s, 1H, H-14); 7.42 (d, 1H, 1Ar, J = 9 Hz, H-11); 8.02 (d, 1H, 1Ar, J = 9 Hz, H-12). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.70, 13.68, 25.60, 30.15, 36.06, 48.55, 50.00, 65.21, 72.37, 95.76, 113.57, 118.01, 121.14, 128.57, 130.66, 132.18, 134.32, 144.03, 144.99, 146.26, 148.08, 150.08, 156.22, 156.82, 170.74, 172.56.

### 5 1.8. Preparación de la 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina

N-Hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidroftalimida (65 mgrs, 0.35 mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxicamptotecina (137 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 100:5) para obtener 187 mgrs. (0.33 mmol) de sólido amarillo.

15 Rendimiento 96% <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.87 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>-19, J = 7.2 Hz); 1.37 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.2 Hz); 1.65 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, 4-Phth); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-18); 2.17 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, 4-Phth); 5.08 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-); 5.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-17); 5.42 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 6.5 (s, 1H, OH); 7.23 (s, 1H, H-14); 7.41 (d, 1H, 1Ar, J = 9 Hz, H-11); 8.0 (d, 1H, 1Ar, J = 9 Hz); 10.44 (s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.72, 13.71, 19.39, 20.82, 25.61, 30.16, 35.87, 38.63, 48.56, 49.99, 54.88, 65.23, 72.37, 95.68, 113.85, 118.85, 121.15, 128.63, 130.60, 132.12, 20 140.63, 144.15, 144.99, 146.28, 148.04, 150.06, 156.16, 156.80, 170.38, 172.53.

### 1.9. Preparación de la 20(S)-9-Acetamidometil-7-Etil-10-hidroxicamptotecina

N-(hidroximetil)acetamida (32 mgrs, 0.36 mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxicamptotecina (140 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

30 El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 100:5) para obtener 128 mgrs. (0.28 mmol) de un sólido amarillo.

35 Rendimiento 77% <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.87 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>-19, J = 7.5 Hz); 1.33 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.3 Hz); 1.84 (s, 5H, (3H+2H), CH<sub>3</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>-18); 3.13-3.17 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 4.67 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>N-); 5.31 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-17); 5.42 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 6.51 (s, 1H, -OH); 7.23 (s, 1H, H-14); 7.54 (d, 2H, 1 HAr, J = 9 Hz, H-11); 8.05 (d, 2H, 1 H-Ar, J = 9 Hz, H-12); 8.08 (s, 1H, NHCO). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.74, 14.83, 22.24, 24.40, 30.19, 35.80, 49.97, 65.22, 72.36, 95.72, 115.20, 118.06, 121.65, 128.05, 130.48, 132.14, 144.12, 145.38, 146.25, 148.15, 150.06, 156.43, 156.79, 169.37, 172.51.

### 40 1.10. Preparación de 20(S)-10-Hidroxi-7-Etil-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina

1-(Hidroximetil)-2-Pirrolidinona (30 mgrs, 0.26 mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxicamptotecina (102 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

45 El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 100:5) para obtener 103 mgrs (0.21 mmol) de un sólido amarillo.

50 Rendimiento 81%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.87 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>-19, J = 7.2 Hz); 1.29 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J = 7.2 Hz); 1.77-1.91 (m, 4H (2H+2H), Me-CH<sub>2</sub>-Me, 2H-Cy; CH<sub>2</sub>-, 2H-18); 2.31 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>-, 2H-Cy, J = 8.2 Hz); 3.03-3.17 (m, 4H (2H+2H), CH<sub>2</sub>-, 2H-Et; CH<sub>2</sub>-NC(O), 2H-Cy); 4.85 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-); 5.3 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-17); 5.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-5); 6.51 (s, 1H, OH); 7.23 (s, 1H, H-14); 7.57 (d, 1H, 1Ar, J = 9.2 Hz, H-11); 8.08 (d, 2H, 1Ar, J = 9.2 Hz, H-12); 10.68 (s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.71, 14.75, 17.46, 24.11, 30.15, 30.80, 45.15, 48.56, 50.03, 54.88, 65.22, 72.36, 95.75, 112.80, 118.10, 121.42, 128.20, 130.69, 132.69, 144.23, 145.49, 146.23, 148.32, 150.02, 55 156.78, 156.95, 172.53, 173.97

## 2. Estudios farmacológicos

### 60 2.1. Estudios de actividad citotóxica en células HeLa

La actividad citotóxica de los análogos que describe la presente invención fue probada utilizando líneas tumorales HeLa para establecer la eficacia antitumoral de los mismos. El ensayo *in vitro* de actividad se realizó como se detalla a continuación.

65 Las células tumorales tipo HeLa fueron tratadas con los derivados de CPT (20(S)-camptotecina) en dosis conocidas entre 0.025 μM y 2.5 μM durante 72 horas. Al final del periodo de incubación, 5 mg/mL de disolución de MTT se añadió a los pocillos y 4 horas más tarde los cristales fueron disueltos con DMSO y espectrofotométricamente medidos a 590 nm. La viabilidad celular se calculó comparando la absorbancia de cada concentración con el cultivo

## ES 2 371 171 A1

celular no tratado (viabilidad 100%) y con el cultivo celular tratado con 10% de DMSO (viabilidad 0%). Los valores de IC50 fueron estimados utilizando una regresión no lineal con el software GraphPad Prism (v5).

La tabla 1 representa los valores de IC50 (concentración de producto capaz de inhibir el 50% del cultivo celular tumoral). Los valores de IC50 del Topotecan también fueron ensayados con el objetivo de establecer comparaciones en la actividad. La metodología utilizada en el mencionado ensayo puede ser utilizada en otras líneas tumorales.

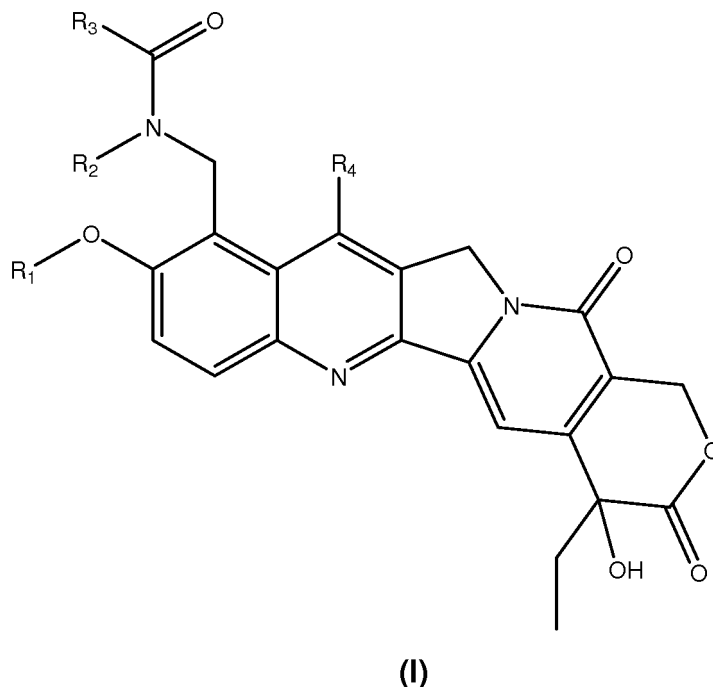
TABLA 1

*Actividad antitumoral "in vitro" de los derivados de CPT*

<b>Derivados de CPT</b>	<b>IC50 (µM) HeLa</b>
Topotecan	0.39
20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina	0.68
20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahydroftalimida)metilcamptotecina	0.11
20(S)-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina	14.40
20(S)-9-Acetamidometil-10-hidroxicamptotecina	3.35
20(S)-10-Hidroxi-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina	6.01
20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-ftalimidomethylcamptotecina	0.72
20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahydroftalimida) metilcamptotecina	0.032
20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina	0.70
20(S)-9-Acetamidometil-7-Etil-10-hidroxicamptotecina	1.11
20(S)-10-Hidroxi-7-Etil-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina	1.65

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



35 donde:

$R^1$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$ ,

$R^2$  se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ ,  $-COR^7$ ,  $-COOR^8$ , arilo o heterocíclico,

$R^3$  se selecciona de la lista que comprende un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-COR^7$ ,  $-COOR^8$ , arilo, heterocicloalquilo o unido a  $R^2$  formando un heterocicloalquilo,

$R^5$ ,  $R^6$  y  $R^8$ , son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$ , y

$R^7$  se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  o arilo,

o sus sales, isómeros o solvatos.

2. Compuesto según la reivindicación 1 donde  $R^1$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre H o alquilo  $C_1-C_4$ .

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde  $R^1$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente entre H o alquilo  $C_1-C_2$ .

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $R^1$  es hidrógeno o un grupo metilo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde  $R^4$  es hidrógeno o un grupo etilo.

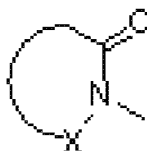
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde  $R^2$  es hidrógeno.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde  $R^3$  es un grupo alquilo  $C_1-C_4$ .

## ES 2 371 171 A1

8. Compuesto según la reivindicación 7, donde R<sup>3</sup> es un grupo metilo.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R<sup>3</sup> está unido a R<sup>2</sup> formado un grupo heterocicloalquilo de fórmula general (II):



(II)

donde X se selecciona entre un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o un grupo carbonilo (-CO).

10. Compuesto según la reivindicación 9, donde el grupo heterocicloalquilo de fórmula general (II) se selecciona de la lista que comprende pirrolidinona, maleimida, succinimida, hidantoina, glutaridima, urazol y ftalimida.

11. Compuesto según la reivindicación 10, donde el grupo heterocicloalquilo es pirrolidinona, maleimida, o ftalimida.

12. Compuesto según la reivindicación 11, donde el grupo heterocicloalquilo es ftalimida.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que se selecciona de la siguiente lista:

- a. 20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina
- b. 20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahydroftalimida)metilcamptotecina
- c. 20(S)-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina
- d. 20(S)-9-Acetamidometil-10-hidroxicamptotecina
- e. 20(S)-10-Hidroxi-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina
- f. 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-ftalimidomethylcamptotecina.
- g. 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina
- h. 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahydroftalimida)metilcamptotecina
- i. 20(S)-9-Acetamidometil-7-Etil-10-hidroxicamptotecina, o
- j. 20(S)-10-Hidroxi-7-Etil-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina

14. Compuesto según la reivindicación 13, que se selecciona de entre:

20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahydroftalimida)metilcamptotecina o

20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahydroftalimida)metilcamptotecina.

15. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un medicamento.

16. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

17. Uso según la reivindicación 16 donde el tipo de cáncer es de tejido epitelial.

18. Uso según la reivindicación 17, donde el cáncer de tipo epitelial se selecciona entre cáncer de colon o colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero o endometrio, cáncer y quistes de ovario, cáncer de piel melanoma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico, cáncer de testículo o seminoma, cáncer de garganta o laringe supraglotico, cáncer de vesícula biliar, carcinoma microcítico pulmonar o cáncer broncogénico de células

# ES 2 371 171 A1

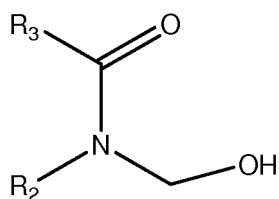
pequeñas, cáncer de estómago o gástrico, cáncer de páncreas o pancreático, leucemia leucosis y cáncer a la sangre o hematológico, cáncer y tumor cerebral o intracraneal, cáncer de hígado o hepático, cáncer de vejiga, cáncer de esófago o esofágico y cáncer oral o bucal de lengua y piso.

5 19. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

10 20. Composición según la reivindicación anterior, que además comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. Composición según cualquier de las reivindicaciones 19 ó 20, que además comprende otro principio activo.

15 22. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III)

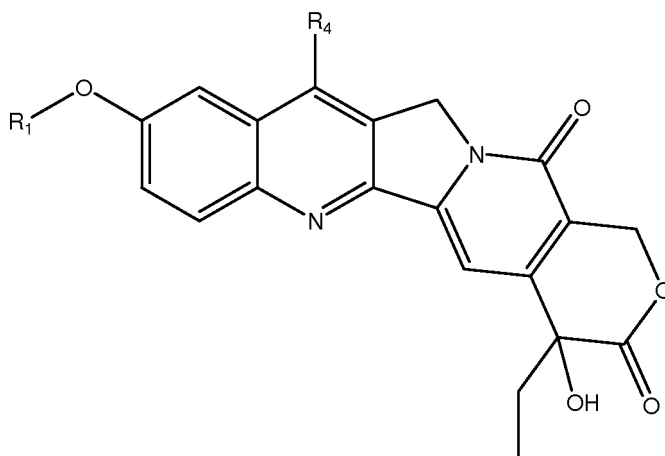


(III)

30 donde:

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y n se definen como en la reivindicación 1,

35 con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

50 donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se definen como en la reivindicación 1.

60 23. Procedimiento según la reivindicación 22, donde la reacción se lleva a cabo en medio ácido.

65



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201030886

②② Fecha de presentación de la solicitud: 08.06.2010

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 20090076056 A1 (CZARNIK, A.W.) 19.03.2009, todo el documento.	1-23
A	US 5674872 A (JOHNSON, RANDALL KEITH) 07.10.1997, todo el documento.	1-23
A	WO 9311770 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 24.06.1993, todo el documento.	1-23
A	WO 9214469 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 03.09.1992, todo el documento.	1-23
A	WO 9214470 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 03.09.1992, todo el documento.	1-23
A	ZUNINO, F. y col. Current status and perspectives in the development of Camptothecins. Current Pharmaceutical Design. 2002, Vol. 8, Nº 27, páginas 2505-2520. Todo el documento, en especial páginas 2508-2510, epígrafe: "4. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS (SAR)".	1-23

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  
18.10.2011

Examinador  
E. Albarrán Gómez

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D491/147** (2006.01)

**C07D491/22** (2006.01)

**A61K31/4741** (2006.01)

**A61K31/4745** (2006.01)

**A61P31/00** (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, REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.10.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-23	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-23	<b>SI</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 se publica.



**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	US 20090076056 A1 (CZARNIK, A.W.)	19.03.2009
D02	US 5674872 A (JOHNSON, RANDALL KEITH)	07.10.1997
D03	WO 9311770 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.)	24.06.1993
D04	WO 9214469 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.)	03.09.1992
D05	WO 9214470 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.)	03.09.1992
D06	ZUNINO, F. y col. Current status and perspectives in the development of Camptothecins. Current Pharmaceutical Design. 2002, Vol. 8, Nº 27, páginas 2505-2520.	

**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 derivados de 10-Hidroxycamptotecinas N-sustituidas que en posición 9 poseen un grupo amidometil o imidometil de fórmula general (I), que presentan propiedades citotóxicas y por lo tanto con posible aplicación en el tratamiento de diferentes tipos de tumores, tales como cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero o endometrio, cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico....

La invención también tiene por objeto el procedimiento de síntesis de estos compuestos y las composiciones farmacéuticas de los mismos.

En la solicitud se aportan datos experimentales de la actividad citotóxica en células HeLa de los compuestos de la solicitud en comparación con el compuesto de referencia Topotecán. Estos datos son especialmente prometedores para los compuestos 20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida) metilcamptotecina y 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida) metilcamptotecina.

El documento D01 describe el compuesto conocido como Topotecán enriquecido con Deuterio y su uso en el tratamiento del cáncer. El Topotecán es un derivado de la Camptotecina que en posición 10 tiene un grupo hidroxilo y en posición 9 un grupo dimetil-amino-metil.

Los documentos D02, D03, D04 y D05 tienen por objeto el uso de análogos de Camptotecina que en posición 10 tienen un grupo hidroxilo y en posición 9 un grupo amino metil, cuyo grupo amino puede estar sustituido por ciclohexilo, ciclopropilo, amino-fenil, trimetil, metilpiperazina, morfolino en el tratamiento de cáncer de ovario, cáncer colorectal y cáncer de esófago.

El documento D06 constituye una revisión bibliográfica sobre diferentes derivados de Camptotecina. Los autores dedican un apartado a la relación estructura actividad de distintos derivados.

No se ha encontrado divulgado en el estado de la técnica derivados 9-(amidometil)-10-hidroxycamptotecinas N-sustituidas y 9-(imidometil)-10-hidroxycamptotecinas N-sustituidas como los recogidos en la presente solicitud, ni su uso como medicamento en el tratamiento del cáncer.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1 a 23 de la presente solicitud tienen novedad e implican actividad inventiva (Arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).