

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 378 902**

(51) Int. Cl.:
C07K 14/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Número de solicitud europea: **07839646 .2**
(96) Fecha de presentación: **17.10.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2084178**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.2009**

(54) Título: **Conjugados de péptidos citotóxicos**

(30) Prioridad:

20.10.2006 US 853140 P
15.03.2007 US 918133 P

(73) Titular/es:

IPSEN PHARMA S.A.S.
65, QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.04.2012

(72) Inventor/es:

DONG, Zheng Xin;
SHEN, Yeelana;
CULLER, Michael Dewitt;
THURIEAU, Christophe Alain;
ZHANG, Jundong y
KIM, Sun Hyuk

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.04.2012

(74) Agente/Representante:

de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 902 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

Conjugados de péptidos citotóxicos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones terapéuticas y su utilización en el tratamiento de enfermedades.

5 Más en particular, la presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de la enfermedad o estados asociados a una proliferación celular, migración y/o actividad fisiológica aberrante o indeseable.

Antecedentes de la invención

10 La mayoría de los fármacos citotóxicos muestran efectos secundarios tóxicos indeseables debido a su falta de acción selectiva hacia los tejidos o células que requieren el efecto terapéutico. Se han llevado a cabo diversos enfoques para lograr la administración selectiva de agentes citotóxicos dirigidos hacia un tipo de célula diana.

15 La utilización de ligandos de receptores biológicos como portadores de fármacos para dirigir estos fármacos a las células de interés puede reducir los efectos secundarios tóxicos y mejorar en gran medida la eficacia de la administración del fármaco. Por ejemplo, la solicitud internacional de patente WO97/19954 describe conjugados de un agente citotóxico de antraciclina, como la doxorubicina con una hormona peptídica como la LHRH, bombesina o somatostatina. El agente citotóxico se une covalentemente al péptido mediante un conector de fórmula: -C(O)-CH₂n-C(O)-, en donde n = 0-7.

20 Del mismo modo, la solicitud de patente europea EP1118336 describe conjugados de análogos de somatostatina, por ejemplo, octreotida, lanreótida y vapreotida, y un fármaco citotóxico, como paclitaxel, doxorubicina o Camptotecina mediante un espaciador, en donde el espaciador indicado también tiene la estructura: C(O)-(CH₂)nC(O)-, en donde n = 0 - 7.

25 La publicación de la solicitud de patente de EE.UU Nº 2002/0115596 describe conjugados de fármacos citotóxicos y oligopeptídos en los que se indica que las secuencias de aminoácidos de los péptidos están escindidas preferentemente por un antígeno libre específico de próstata. Se dice que dichos conjugados son útiles en el tratamiento del cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna.

La publicación de la solicitud de patente de EE.UU. Nº 2003/0064984 describe conjugados de análogos citotóxicos de CC-1065 y duocarmicina con grupos de unión escindibles y un agente de direccionamiento, como un anticuerpo o péptido. Estos análogos citotóxicos están señalados para liberarse tras la escisión del conector.

30 La solicitud internacional de patente WO02/34237 describe conjugados de agentes activos directamente unidos covalentemente a un polipéptido. El polipéptido parece estabilizar al agente activo, por ejemplo, en el estómago, mediante una protección conformacional.

La solicitud internacional de patente WO04/09380 describe compuestos citotóxicos específicos conjugados con un ligando de una diana biológica.

35 Existe, sin embargo, una importante necesidad de fármacos citotóxicos con propiedades mejoradas con respecto a la especificidad de orientación, toxicidad sistémica y farmacocinética.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona compuestos citotóxicos dirigidos que comprenden un resto citotóxico unido a un resto de direccionamiento. El resto de direccionamiento es, por ejemplo, un ligando de un receptor biológico. Las ventajas concretas de los compuestos de la invención y sus usos para tratamiento de tumores y cáncer incluyen, pero no se limitan a,

- 40 a). disminución de los efectos secundarios tóxicos;
- b). aumento de la eficacia del tratamiento debido a la posibilidad de administrar dosis más altas, - extender el período de tratamiento, aumentar la frecuencia de la dosis y/o localizar y aumentar la concentración del fármaco en las células diana y/o
- 45 c). disminución de las complicaciones de multi resistencia a fármacos, o cualquiera de sus combinaciones.

Se considera la aplicación de compuestos citotóxicos específicos como ayuda en el tratamiento de varias enfermedades o estados cancerosos. Por ejemplo, se considera el tratamiento de tumores o cánceres que sobreexpresan receptores de somatostatina dirigidos y tratados con somatostatina nativa, es decir, H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH y/o sus fragmentos o análogos, complejados con restos citotóxicos concretos. Esos tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores neuroendocrinos (por ejemplo,

- 5 tumores carcinoides, neuroblastomas, gastrinomas, insulinomas, cáncer medular tiroideo o tumores de células merkel), carcinomas de mama, linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), leucemias, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), hepatomas, melanomas y carcinomas renales, los cuales se sabe que presentan un aumento de los niveles de receptor de somatostatina tipo 2 (SSTR-2). Los carcinomas de próstata y sarcomas son un ejemplo de tipos de cáncer que sobre-expresan el receptor de somatostatina de tipo-1, SSTR-1, además los cánceres de próstata son también conocidos por presentar niveles altos de receptores de somatostatina tipo-4 (SSTR-4). Los adenomas de hipófisis presentan mayores niveles de receptor de somatostatina tipo-5 (SSTR-5). (Véase, Reubi, J.C. et al., Eur. J. Nucl. Med. Mod. Imaging, 2002, 29 (7):855-62; Schally, A.V. et al., Life Sci., 2003, 72(21):2305-20; Hansson, J. et al, Prostate, 2002, 53(1):50-9; y Reubi, J.C. et al., Eur.J. Nucl. Med., 2001, 28 (7):836-46.) Otros tipos de cáncer o tumores que pueden ser tratados con los compuestos o composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, tumores de médula adrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), tumores gastroenteropancreáticos (GEP) (glucagonoma, tumores secretores de péptido vasoactivo intestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma hipofisario, astrocitomas, tumores de hueso benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma, y cáncer de pulmón de células no pequeñas (véase "Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Somatostatin Receptor Scintigraphy with In-111 Pentetetrotide", Versión 1.0, febrero de 2001). Otros estados o enfermedades que se benefician de la aplicación de los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación (véase "Society of Nuclear Medicin Procedure Guideline for Somatostatine Receptor Scintigraphy with In-111 Pentetrotide") Versión 1.0, febrero 2001. Por lo tanto, la posibilidad de dirigir tipos particulares de "SSTR" (receptores de somatostatina) con análogos concretos de somatostatina conjugados con restos citotóxicos ayudaría en el tratamiento de los estados cancerosos anteriormente citados.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- La invención proporciona también conjugados de péptidos citotóxicos útiles para el tratamiento de estados angiogénicos y/o proliferativos. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden mejorar estados asociados con nuevos vasos sanguíneos recién formados que expresan niveles altos de SSTR-2 (véase, van Hagen, et al., Eur. J. Endocrinol., 2000, 143(Suppl.1):S43-51). Los estados asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos considerados como dianas de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis.
- 35 En un primer aspecto de la invención, el resto citotóxico y resto de direccionamiento se describen en la Fórmula IA:



donde:

A es Camptotecina o un derivado de la misma;

B es, rvAhp, rvAla, rvAnc, rvApm, rvArg, rvAsp, rvCha, rvDap (Z), rvGlu o rvPhe,;

35 C es $D^1-D^2-D^3-D^4$ en el que

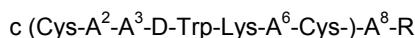
D^1 es glutarilo, succinilo o está ausente;

D^2 es (Doc)m donde m es, independientemente cada vez que aparece, 4, 5 o 6 o [Peg]x, donde x es, independientemente cada vez que aparece, 0 - 100;

D^3 es (Aepa)_n, donde n es, independientemente cada vez que aparece, 0 ó 1, y

40 D^4 es D-Phe o Lys-D-Tyr-D-Tyr,

E es un análogo de la somatostatina de fórmula



donde

A^2 es Phe o está ausente

45 A^3 es Phe, 3-(I)Tyr o Tyr,

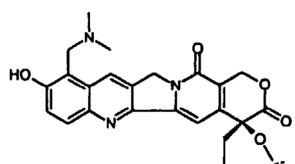
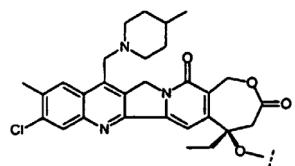
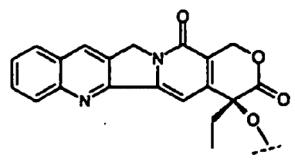
A^6 es Abu, Thr o está ausente

A^8 es Thr o está ausente, y

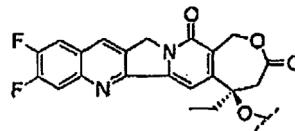
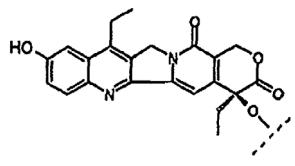
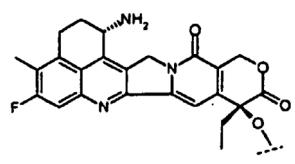
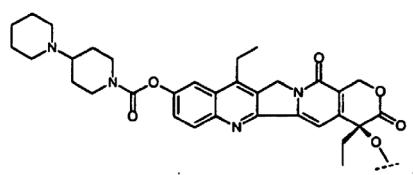
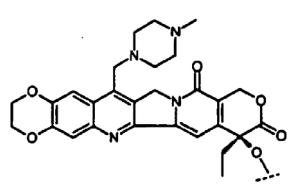
R es NH₂ u OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una primera realización del primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (IA) que tienen resto de Camptotecina seleccionado del grupo que consiste en:



5



10

en los que la línea discontinua "----" indica el punto de unión del resto de Camptotecina a B-C-E.

Una segunda realización del primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (IA) en los que el resto de direccionamiento es un análogo de somatostatina de una cualquiera de las siguientes fórmulas:

c(Cys-3-(I)Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 2);

c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 3);

6

c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Una tercera realización del primer aspecto de la invención se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos:

Camtotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvArg-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvDap (Z)-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);

10 Camtotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvPhe-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvApm-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvAla-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvAnc-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-ciclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);

15 Camtotecina-rvAhp-Suc--(Doc)₄-Aepa-D-Phe-ciclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys) -Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una cuarta realización del primer aspecto de la invención se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos:

Camtotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr

20 -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvAla--Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvAnc--Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Una quinta realización del primer aspecto de la invención se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos:

Camtotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr
-NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr
-NH₃ (SEQ ID NO: 4);

30 Camtotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una sexta realización del primer aspecto de la invención se refiere a

Camtotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

Camtotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una séptima realización del primer aspecto de la invención se refiere al compuesto:

Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una octava realización del primer aspecto de la invención se refiere al compuesto:

5 Camptotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-O-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo aspecto de la invención, el resto citotóxico y el resto de direccionamiento se describen por la Fórmula IB:

A-B-C-E (IB)

donde:

10 A es Camptotecina o un derivado de la misma;

B es, rvD-Ala, rvD-Arg, rvD-Asp, rvD-Cha, rvD-Dap(Z), rvD-Glu, o rvD-Phe;

C es D¹-D²-D³-D⁴ en el que

D¹ es glutarilo, succinilo o está ausente;

15 D² es (Doc)m donde m es, independientemente cada vez que aparece, 4, 5 o 6 o [Peg]_x, donde x es, de forma independiente cada vez que aparece, 0 - 100;

D³ (Aepa)_n, donde n es, independientemente cada vez que aparece, 0 ó 1; y

D⁴ es D-Phe o Lys-D-Tyr-D-Tyr;

E es un análogo de somatostatina de fórmula

c (Cys-A²-A³-D-Trp-Lys-A⁶-Cys)-A⁸-R

20 donde

A² es Phe o está ausente;

A³ es Phe, 3-(I)Tyr o Tyr,

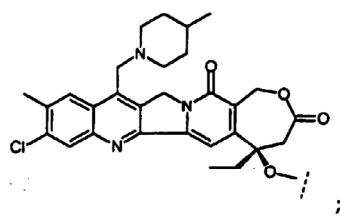
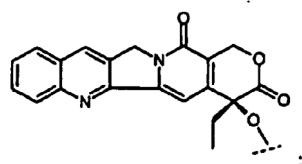
A⁶ es Abu, Thr o está ausente;

A⁸ es Thr o está ausente, y

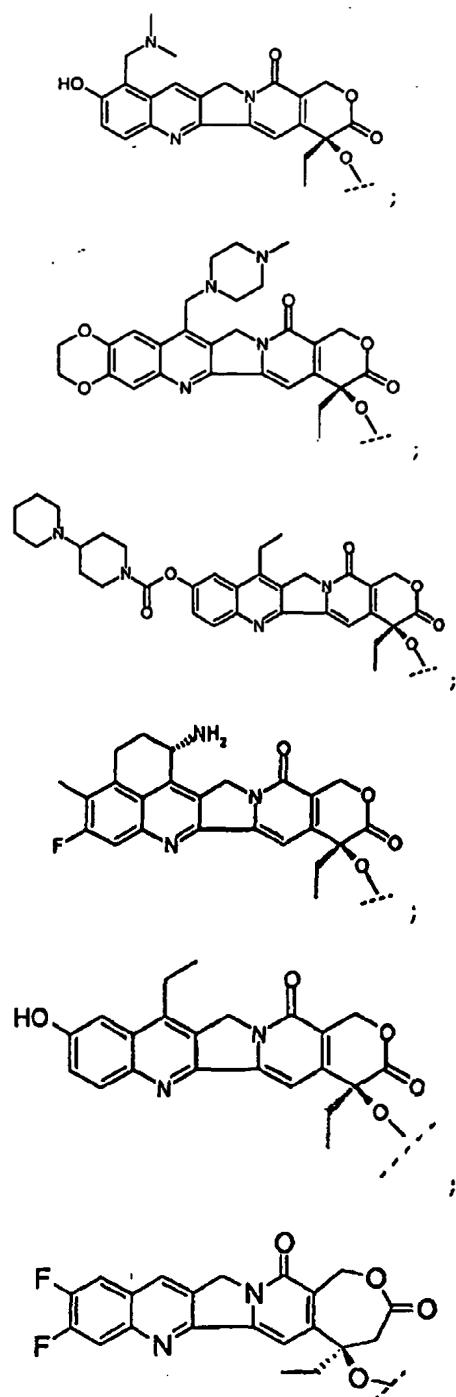
25 R es NH₂ u OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una primera realización del segundo aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (IB) que tienen resto de Camptotecina seleccionado del grupo que consiste en:



30



5

en los que la línea discontinua "----" indica el punto de unión del resto de Camptotecina a B-C-E.

Una segunda realización del segundo aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (IB) donde el resto direccionamiento es un análogo de la somatostatina según cualquiera de las siguientes fórmulas:

10 c(Cys-3-(I)Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 2);

c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 3);

ó

c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una tercera realización del segundo aspecto de la invención se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos:

Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvD-Arg-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 5 Camptotecina-rvD-Dap(Z)-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvD-Cha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvD-Phe-Suc-(DOC)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvD-Ala-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvDAsp-Suc(Peg3)-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 10 Camptotecina-rvDAsp-Suc-Peg₁₁-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), o
 Camptotecina-rvDGlut-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una cuarta realización del segundo aspecto de la invención se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos:

Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 15 Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvD-Cha-Suc(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvD-Ala-Suc-(Doc₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvDAsp-Suc(Peg3)₃-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvDAsp-Suc-Peg¹¹-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), o
 20 Camptotecina-rvDGlut-Suc(DOC)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una quinta realización del segundo aspecto de la invención se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos:

Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 25 Camptotecina-rvD-Cha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvDAsp-Suc(Peg3)₃-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvDAsp-Suc-Peg₁₁-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), o
 Camptotecina-rvDGlut-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Una sexta realización de la segunda parte de la invención se refiere a

Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvD-Cha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvDAsp-Suc(Peg3)₃-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvDAsp-Suc-Peg₁₁-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), o
 35 Camptotecina-rvDGlut-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una séptima realización del segundo aspecto de la invención se refiere al compuesto:

Campototecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una octava realización del segundo aspecto de la invención se refiere al compuesto:

5 Campototecina-rvD-Cha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una novena realización del segundo aspecto de la invención se refiere al compuesto:

Campototecina-rvDAsp-Suc(Peg3)₃-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Una décima realización del segundo aspecto de la invención se refiere al compuesto:

Campototecina-rvDAsp-Suc-Peg₁₁-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una undécima realización del segundo aspecto de la invención se refiere al compuesto:

15 Campototecina-rvDGl-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), o una sal farmaceúticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmulas IA y IB de la invención se presentan en forma de compuestos esencialmente puros. Los compuestos esencialmente puros son aquellos compuestos que contienen aproximadamente 98% o más moléculas idénticas según las fórmulas IA o IB, con aproximadamente un 2% o menos moléculas no idénticas, es decir, impurezas, moléculas terminadas parcialmente, moléculas intermedias o formas enantioméricas. Por supuesto, los compuestos esencialmente puros incluyen compuestos que contienen aproximadamente 99%, 99,5%, 99,8% o 99,9% o más moléculas idénticas con aproximadamente el 1%, 0,5%, 0,2% o 0,1% o menos de moléculas que no son idénticas. Se considera que los compuestos esencialmente puros también incluyen compuestos que contiene 100% de moléculas idénticas.

25 En un tercer aspecto, la invención se refiere a una mezcla de compuestos de Fórmulas IA y IB en donde el ligando aminoácidoacido rv se encuentra en forma D (fórmula IB) en algunos compuestos de la mezcla y en forma L (Fórmula IA) en otros compuestos de la mezcla. La mezcla que comprende: Campototecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂(SEQ ID NO: 4) y Campototecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, o Campototecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y 30 Campototecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. La mezcla puede comprender, en proporción peso/peso de los compuestos de la mezcla, de aproximadamente 2:98, aproximadamente 5:95, aproximadamente 10:90, aproximadamente 15:85, aproximadamente 20:80, aproximadamente 25:75, aproximadamente 30:70, aproximadamente 35:65, aproximadamente 40:60, aproximadamente 45:50, aproximadamente 50:50, 35 aproximadamente 55:45, aproximadamente 60:40, aproximadamente 65:25, aproximadamente 70:30, aproximadamente 75:25, aproximadamente 80:20, aproximadamente 85:15, aproximadamente 90:10, aproximadamente 95:5, aproximadamente 97:3 o incluso aproximadamente 98:2 en la que el ligando aminoácidoacido rv se encuentra en forma D (fórmula IB) y en forma L (Formula IA), respectivamente.

40 Los compuestos de las fórmulas IA y IB del tercer aspecto de la invención se presentan como compuestos esencialmente puros dentro de la mezcla. Los compuestos esencialmente puros son aquellos compuestos que contienen aproximadamente 98% o más de moléculas idénticas según las fórmulas IA o IB, con aproximadamente 2% o menos de moléculas no idénticas, es decir, impurezas, moléculas terminadas parcialmente, moléculas intermedias o formas enantioméricas. Por supuesto, los compuestos esencialmente puros incluyen compuestos que contienen aproximadamente 99%, 99,5%, 99,8% o 99,9% o más moléculas idénticas con aproximadamente 1%, 0,5%, 0,2% o 0,1% o menos de moléculas que no son idénticas. Se considera que los compuestos esencialmente puros también incluyen compuestos que contienen 100% de moléculas idénticas.

45 En una primera realización del tercer aspecto de la invención, la mezcla comprende Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En un aspecto de la primera realización del tercer aspecto de la invención, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 44:56, aproximadamente 58:42, aproximadamente 87:13, 50 aproximadamente 88:12, aproximadamente 97:3, o aproximadamente 98:2 de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvAsp-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal aceptable de cada uno de ellos.

- En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 44:56 de Camptotecina-Rvd-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 58:42 de 5 Camptotecina rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, 10 aproximadamente 87:13 de Camptotecina rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, alrededor de 88:12 de Camptotecina rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, alrededor de 97:3 de Camptotecina rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, alrededor de 98:2 de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. 15 20
- En una segunda realización del tercer aspecto de la invención, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, una proporción 25 peso/peso, aproximadamente de 80:20, aproximadamente 85:15, aproximadamente 87:13, aproximadamente 88:12, aproximadamente 90:10, aproximadamente 95:5, aproximadamente 97:3, aproximadamente 98:2 o aproximadamente 98:2 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, una proporción peso/peso, 30 aproximadamente de 80:20 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en porporción peso/peso, de aproximadamente 85:15 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. 35 En otro aspecto, la mezcla comprende, en porporción peso/peso, de aproximadamente 87:13 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecin-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, 40 aproximadamente de 88:12 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptoeccina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso de 90:10 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. 45 En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente de 95:5 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, 50 aproximadamente de 97:3 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, de 98:2 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o sus sales farmacéuticamente aceptables. 55 60
- En un cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto esencialmente puro de fórmula (IA), un compuesto esencialmente puro de fórmula (Ib) o una mezcla de compuestos esencialmente puros de fórmulas (IA) y (IB) según cualquiera de las realizaciones antes mencionadas, o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En un quinto aspecto, la invención se refiere a un compuesto, mezcla o sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica según cualquiera de los aspectos del primero al cuarto para uso en el tratamiento de una enfermedad o estado de un sujeto necesitado donde la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de las células que expresan uno o más receptores de somatostatina. En otra realización, el receptor de

somatostatina es un receptor de somatostatina tipo 2.

En un sexto aspecto, la invención se refiere a un compuesto, mezcla o sus sales farmacéuticamente aceptables, o a una composición farmacéutica según cualquiera de los aspectos del primero al cuarto para uso en la reducción del tamaño un tumor de un sujeto necesitado.

- 5 En un séptimo aspecto, la invención se refiere a un compuesto, mezcla o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de los aspectos del primero al cuarto para uso en la inhibición de la proliferación no deseada de células tumorales en un sujeto nescesitado.

También se describe en este documento un método para incitar un efecto agonista en un receptor de somatostatina en un sujeto nescesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto esencialmente puro de fórmula (IA), un compuesto esencialmente puro de fórmula (IB) o una mezcla de compuestos esencialmente puros de las fórmulas (IA) y (IB) según cualquiera de las realizaciones antes mencionadas, sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica como las descritas anteriormente, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es aquella cantidad que provoca un efecto agonista en un receptor de la somatostatina.

- 10 15 Además se describe un método para incitar un efecto agonista en un receptor de somatostatina en un sujeto nescesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto esencialmente puro de fórmula (IA),

20 un compuesto esencialmente puro de fórmula (IB) o una mezcla de compuestos esencialmente puros de fórmulas (IA) y (IB) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones antes mencionadas, una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, en la que el receptor es un receptor SSTR tipo 2 y el agonista es un agonista de SSTR tipo-2.

También se describe un método para incitar un efecto agonista en los receptores de somatostatina de un sujeto necesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto esencialmente puro de fórmula (IA), un compuesto esencialmente puro de fórmula (IB) o una mezcla de compuestos esencialmente puros de fórmulas (IA) y (IB) según cualquiera de las realizaciones antes mencionadas, una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, en la que el agonista es un agonista tipo SSTR-2 selectivo.

- 25 30 35 En este documento también se describe un método para incitar un efecto agonista de un receptor de somatostatina de un sujeto necesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), su sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

También se describe un método para incitar un efecto agonista en los receptores de somatostatina de un sujeto necesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Camptotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-AEPA-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

- 40 45 50 También se describe un método para incitar un efecto agonista en los receptores de somatostatina de un sujeto necesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

También se describe un método para incitar un efecto agonista en los receptores de somatostatina de un sujeto necesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Camptotecina-rvD-Cha-Suc (Dor)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

- 55 También se describe un método para incitar un efecto agonista en los receptores de somatostatina de un sujeto necesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla que comprende Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

También se describe un método para incitar un efecto agonista en los receptores de somatostatina de un sujeto necesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla que comprende Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu12-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

- 60 65 70 También se describe un método para incitar un efecto agonista en los receptores de somatostatina de un sujeto necesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Camptotecina-rvDAsp-Suc-(Peg3)₃

Aepa-DPhe-c (Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

También se describe un método para incitar un efecto agonista en los receptores de somatostatina de un sujeto necesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Camptotecina-rvDAsp-Suc-Peg₁₁-

Aepa-DPhe-c (Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

También se describe un método para incitar un efecto agonista en los receptores de somatostatina de un sujeto necesitado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Camptotecina-rvDGl-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c (Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH: (SEQ ID NO: 4), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto, mezcla o sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica según cualquiera de los aspectos del primero al cuarto para uso en el tratamiento de una enfermedad o estado de un sujeto necesitado, en el que la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de células que expresan uno o más tipos de receptores de somatostatina, como células tumorales o cancerosas. Ejemplos de estas enfermedades o estados incluyen, pero no se limitan a, tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético. Los conjugados citotóxicos de péptidos de la presente solicitud también se pueden utilizar para tratar tumores de la médula adrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), tumores gastroenteropancreáticos (GEP) (glucagonoma, tumores secretores de péptido vasoactivo intestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma hipofisario, astrocitomas, tumores de huesos benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma, y cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto, el tumor o el cáncer es el cáncer de mama. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas. En otro aspecto, el tumor o el cáncer es cáncer de próstata. Los conjugados citotóxicos de péptidos de la presente solicitud también se puede utilizar para tratar enfermedades angiogénicas y/o proliferativas asociadas con la formación de nuevos vasos sanguíneos incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis. Otros estados o enfermedades que se benefician de la aplicación de los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación.

En una primera realización de este aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica como se describió anteriormente, para su uso en un método para tratar una enfermedad o estado de un sujeto necesitado, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o composición, donde la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de células que expresan uno o más tipos de receptores de somatostatina, como las células tumorales o cancerosas. Ejemplos de estas enfermedades o estados incluyen, pero se limitan a, tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético. También se puede usar Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, para tratar tumores de la médula adrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), tumores gastroenteropancreáticos (GEP) (glucagonoma, tumores secretores de péptido vasoactivo intestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma hipofisario, astrocitomas, tumores de huesos benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma, y cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de mama. Todavía en otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de próstata. Además, la Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, también se pueden usar para tratar estados angiogénicos y/o proliferativos asociados con nuevos vasos sanguíneos recién formados incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis. Otras estados o enfermedades que se benefician de la aplicación de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente incluyen, pero se limitan a, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (Tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación.

En una segunda realización de este aspecto, la invención se refiere a Camptotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-

Phec(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, para uso en un método para tratar una enfermedad o estado de un sujeto necesitado, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o composición,

5 en donde la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de las células que expresan uno o más receptores de somatostatina, tales como célula tumorales o cancerosas. Ejemplos de estas enfermedades o estados incluyen, pero no se limitan a, tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético. La Camptotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, también pueden usarse para tratar tumores de médula suprarrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), tumores gastroenteropancreáticos (GEP) (glucagonoma, tumor secretor de polipéptido (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma tumor secretor de polipéptido vasoactivointestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma de pituitaria, astrocitomas, tumores óseos benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma y cáncer de células no pequeñas o similares. En otro aspecto, el tumor o el cáncer es cáncer de mama. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de próstata. Además, la Camptotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, también se puede utilizar para tratar enfermedades angiogénicas y/o proliferativas asociadas con la formación de nuevos vasos sanguíneos incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis. Otras estados o enfermedades que se benefician de la aplicación de Camptotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación.

30 En otra realización de este aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula Camptotecina-rvDAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para su uso en un método para tratar una enfermedad o estado de un sujeto necesitado, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o composición, donde la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de células que expresan uno o más tipos de receptores de somatostatina, como células tumorales o cancerosas. Ejemplos de estos estados o enfermedades se incluyen, pero no se limitan a, tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético. La Camptotecina-rvD-

40 Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, también pueden usarse para tratar tumores médula suprarrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), gastroenteropancreáticos (GEP), los tumores (glucagonoma, tumor secretor de polipéptido (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma tumor secretor de polipéptido vasoactivointestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma de pituitaria, astrocitomas, tumores óseos benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma y cáncer de pulmón de células no pequeñas y similares. En otro aspecto, el tumor o cáncer es el cáncer de mama. En otro aspecto, el tumor o el cáncer es el cáncer de pulmón de células pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de próstata. Además, la Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, también se pueden usar para tratar enfermedades angiogénicas y/o proliferativas asociadas con la formación de nuevos vasos sanguíneos que incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis. Otras estados o enfermedades que se benefician de la aplicación Condiciones de la Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación.

55 En otra realización de este aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula, Camptotecina-rvD-Cha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para su uso en un método para tratar una enfermedad o estado de un sujeto necesitado, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o composición, donde la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de células que expresan uno o más tipos de receptores de somatostatina, como células

tumorales o cancerosas. Ejemplos de estos estados o enfermedades incluyen, pero no se limitan a, tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético. La Camptotecina-rvD-Cha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, también pueden usarse para tratar tumores de médula suprarrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), tumores gastroenteropancreáticos (GEP) (glucagonoma, tumor secretor de polipéptido (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, tumor secretor de polipéptido vasoactivointestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma de pituitaria, astrocitomas, tumores óseos benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma y cáncer de pulmón de células no pequeñas y similares. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de mama. En otro aspecto, el tumor o el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de próstata. Además, la Camptotecina-rvD-Cha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, también se pueden usar para tratar enfermedades angiogénicas y/o proliferativas asociadas con la formación de nuevos vasos sanguíneos que incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis. Otras estados o enfermedades que se benefician de la aplicación de Camptotecina-rvD-Cha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación.

En una realización de este aspecto, la invención se refiere a una mezcla de compuestos de fórmulas Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) sus sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para su uso en un método para tratar una enfermedad o estado de un sujeto necesitado, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o composición, donde la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de células que expresan uno o más tipos de receptores de somatostatina, como células tumorales o cancerosas. Ejemplos de estos estados o enfermedades incluyen, pero no se limitan a, tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético. La Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, también pueden usarse para tratar tumores de médula suprarrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), tumores gastroenteropancreáticos (GEP)(glucagonoma, tumor secretor de polipéptido (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma tumor secretor de polipéptido vasoactivointestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma de pituitaria, astrocitomas, tumores óseos benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma y cáncer de pulmón de células no pequeñas y similares. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de mama. En otro aspecto, el tumor o el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de próstata. Además, Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, también se pueden usar para tratar enfermedades angiogénicas y/o proliferativas asociadas con la formación de nuevos vasos sanguíneos que incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis. Otros estados o enfermedades que se benefician de la aplicación de la Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4), sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación.

La mezcla de las realizaciones inmediatamente anteriores comprende, en proporción peso/peso de los compuestos de la mezcla, de aproximadamente 2:98, aproximadamente 5:95, aproximadamente 10:90, aproximadamente 15:85, aproximadamente 20:80, aproximadamente 25:75, aproximadamente 30:70, aproximadamente 35:65, aproximadamente 40:60, aproximadamente 45:50, aproximadamente 50:50, aproximadamente 55:45, aproximadamente 60:40, aproximadamente 65:25, aproximadamente 70:30, aproximadamente 75:25, aproximadamente 80:20, aproximadamente 85:15, aproximadamente 90:10, aproximadamente 95:5, aproximadamente 97:3 o incluso aproximadamente 98:2 de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o sus sales farmacéuticamente aceptables y de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o sus sales

farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 44:56, aproximadamente 58:42, aproximadamente 87:13, aproximadamente 88:12, aproximadamente 97:3, o aproximadamente 98:2 de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción en peso/peso, 44:56 de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 58:42 de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-AEPA-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) sus sales farmacéuticamente aceptables respectivas. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 87:13 de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-AEPA-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 88:12 de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-AEPA-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 97:3 de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-AEPA-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 98:2 de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-AEPA-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente.

En otra realización de este aspecto, la invención se refiere a una mezcla de compuestos de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o las sales farmacéuticamente aceptables o composiciones de los mismos, para su uso en un método para tratar una enfermedad o estado de un sujeto necesitado, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o composición, donde la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de células que expresan uno o más tipos de receptores de somatostatina, como células tumorales o cancerosas. Ejemplos de estos estados o enfermedades incluyen, pero no se limitan a, tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético. Una mezcla de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-AEPA-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones de los mismos también pueden ser utilizados para tratar tumores médula suprarrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), tumores gastroenteropancreáticos (GEP) (glucagonoma, tumor secretor de polipéptido (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma tumor secretor de polipéptido vasoactivointestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma de pituitaria, astrocitomas, tumores óseos benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma y cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de mama. En otro aspecto, el tumor o el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de próstata. Además, la mezcla de compuestos de fórmulas Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, también se puede utilizar para tratar enfermedades angiogénicas y/o proliferativas asociadas con la formación de nuevos vasos sanguíneos que incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis. Otros estados o enfermedades que se benefician de la aplicación de una mezcla de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus composiciones incluyen, pero no se limitan a enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación. La mezcla de las realizaciones inmediatamente anteriores comprende, en proporción peso/peso de los compuestos de la mezcla, aproximadamente 2:98, aproximadamente 5:95, aproximadamente 10:90, aproximadamente 15:85, aproximadamente 20:80, aproximadamente 25:75, aproximadamente 30:70, aproximadamente 35:65, aproximadamente 40:60, aproximadamente 45:50, aproximadamente 50:50, aproximadamente 55:45, aproximadamente 60:40, aproximadamente 65:25, aproximadamente 70:30, aproximadamente 75:25, aproximadamente 80:20, aproximadamente 85:15, aproximadamente 90:10, aproximadamente 95:5, aproximadamente 97:3 o incluso aproximadamente 98:2 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-

5 Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción en peso/peso, 80:20 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 85:15 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-AEPa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 87:13 de

10 Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 88:12 Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 87:13 de

15 Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 90:10 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 95:5

20 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 97:3 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente. En otro aspecto, la mezcla comprende, en proporción peso/peso, aproximadamente 98:2 de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos respectivamente.

25 30 En otra realización de este aspecto, la invención se refiere Camptotecina-rvDAsp-Suc-(Peg3)₃-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) o las sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica descrita anteriormente, para su uso en un método para tratar una enfermedad o estado de un sujeto necesitado, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o composición, donde la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de células que expresan uno o más tipos de receptores de somatostatina, como células tumorales o cancerosas. Ejemplos de estos estados o enfermedades incluyen, pero no se limitan a, tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético. También se puede utilizar Camptotecina-rvDAsp-Suc-(Peg3)₃-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente para tratar tumores médula suprarrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), tumores gastroenteropancreáticos (GEP) (glucagonoma, tumor secretor de polipéptido (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma tumor secretor de polipéptido vasoactivointestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma de pituitaria, astrocitomas, tumores óseos benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma y cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de mama. En otro aspecto, el tumor o el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de próstata. Además, se puede utilizar Camptotecina-rvDAsp-Suc-(Peg3)₃-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente para tratar enfermedades angiogénicas y/o proliferativas asociadas con la formación de nuevos vasos sanguíneos incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis. Otros estados o enfermedades que se benefician de la aplicación de Camptotecina-rvDAsp-Suc-(Peg3)₃-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente incluyen, pero no se limitan a enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación.

40 45 50 55 60 En otra realización de este aspecto, la invención se refiere a una mezcla de compuestos de Camptotecina-rvDAsp-Suc-Peg₁₁-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente, para su uso en un método para tratar una enfermedad o estado de un sujeto necesitado, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o composición, donde la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de células que expresan uno o más tipos de receptores de somatostatina, como células tumorales o cancerosas. Ejemplos de estos estados o enfermedades se incluyen, pero no se limitan a, tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas,

5 cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético. También se puede utilizar Camptotecina-rvDAsp-Suc-Peg₁₁-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente para tratar tumores médula suprarrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), tumores gastroenteropancreáticos (GEP)(glucagonoma, tumor secretor de polipéptido (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, tumor secretor de polipéptido vasoactivointestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma de pituitaria, astrocitomas, tumores óseos benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma y cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de mama. En otro aspecto, el tumor o el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de próstata. Además, se puede utilizar Camptotecina-rvDAsp-Suc-Peg₁₁-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente para tratar enfermedades angiogénicas y/o proliferativas asociadas con la formación de nuevos vasos sanguíneos incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis. Otros estados o enfermedades que se beneficijan de la aplicación de Camptotecina-rvDAsp-Suc-Peg₁₁-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente incluyen, pero no se limitan a enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación.

20 En otra realización de este aspecto, la invención se refiere a una mezcla de compuestos de Camptotecina-rvDGl-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente, para su uso en un método para tratar una enfermedad o estado de un sujeto necesitado, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal o composición, donde la enfermedad o estado se caracteriza por la proliferación no deseada de células que expresan uno o más tipos de receptores de somatostatina, como células tumorales o cancerosas. Ejemplos de estos estados o enfermedades se incluyen, pero no se limitan a, tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético. También se puede utilizar Camptotecina-rvDGl-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente para tratar tumores médula suprarrenal (feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma), tumores gastroenteropancreáticos (GEP)(glucagonoma, tumor secretor de polipéptido (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma tumor secretor de polipéptido vasoactivointestinal (VIPoma), tumores no funcionales GEP), paraganglioma, adenoma de pituitaria, astrocitomas, tumores óseos benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular, de células de Hürthle), meningioma y cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de mama. En otro aspecto, el tumor o el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas. En otro aspecto, el tumor o cáncer es cáncer de próstata. Además, se puede utilizar Camptotecina-rvDGl-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente para tratar enfermedades angiogénicas y/o proliferativas asociadas con la formación de nuevos vasos sanguíneos incluyen, pero no se limitan a, angiogénesis, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico, artritis reumatoide, endometriosis, reestenosis y psoriasis. Otros estados o enfermedades que se beneficijan de la aplicación de Camptotecina-rvDGl-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-Lys-DTrp-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) una sal farmacéuticamente aceptable o una composición como la descrita anteriormente incluyen, pero no se limitan a enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves), neumonía bacteriana, accidente cerebrovascular, displasia fibrosa, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis) y neumonitis por radiación.

50 En la presente memoria, los términos "alrededor de" o "aproximadamente" se definen como el valor presentado ± 5%.

55 En la presente memoria, el término "aminoácido" se refiere a aminoácidos naturales y no naturales, que incluye pero no se limitan a, α-aminoácidos, β-aminoácidos, γ-aminoácidos y que pueden ser bien D-aminoácidos o L-aminoácidos, a menos que se indique lo contrario. A excepción del aminoácido N-terminal, todas las abreviaturas (por ejemplo, Ala) de los aminoácidos de esta descripción representan una estructura -NH-C(R)(R')-CO-, donde R y R' son cada uno, independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (por ejemplo, R = CH₃ y R' = H de Ala), o R y R' pueden estar unidas para formar un sistema de anillos. En el aminoácido N-terminal, la abreviatura representa la estructura (R²R³)-NC(R)(R')-CO-, donde R² y R³ están definidos por la fórmula (IA) o por la fórmula (IB) o por la fórmula (II).

60 Una lista de ejemplos de los aminoácidos preferidos, no limitante incluye, Abu, Acc (donde Acc es A3c, A4C, A5c o A6c), Act, Adc, Ado, Ahp, Ahx, Aib, Ala, β-Ala, Anc, Anc, Aoc, Apc, Apn, Arg, hArg, Asp, Asn, Aun, Caeg, Cha, Cit, Cys, Dab, Dap, Dap(Z), D-Dap(Z), Dhp, Dmt, 2-Fua, Gaba, Gln, Gly, Glu, pGlu, His, 3-Hyp, 4-Hyp, Ile, Inc, Inp, Ktp, Leu, hLeu, Lys, Met, Nle, Nva, Oic, Orn, 4-Pal, 3-Pal, 2-Pal, Phe, hPhe, Phg, Pip, Pro, Ser, Taz, 2-Thi, 3-Thi, Thr,

Thz, Tle, Tic, Trp, Tyr, Sar, Val o D-Val.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado que contiene uno o más átomos de carbono, donde los átomos de carbono múltiples, si están presentes, están unidos por enlaces simples, ejemplos no limitantes de los mismos incluyen metilo, etilo, propilo y butilo. El grupo hidrocarbonado alquilo puede ser de cadena recta o contener una o más cadenas o grupos cíclicos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen isopropilo o terbutilo.

5 "Alquilo sustituido" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbonado están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -C₁₋₂ alquilo sustituido con entre 1 y 6 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y/o -(CH₂)₀₋₄-COOH. En otras realizaciones, están presentes los sustituyentes 1, 2, 3 o 4. La presencia de -(CH₂)₀₋₄-COOH tiene como resultado la producción de un ácido alcanoíco. Ejemplos de ácidos alcanoícos que 10 contienen o que consisten en, -(CH₂)₀₋₄-COOH, incluyen, pero no se limitan a ácido 2-norbonan acético, ácido terbutírico y ácido 3-ciclopentil propiónico.

10 "Heteroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbonado están sustituidos con uno o más de los siguientes átomos o grupos: amino, amido, -O-, -S-, -N- o carbonilo. En las 15 diferentes realizaciones están presentes 1 ó 2 heteroátomos.

15 "Heteroalquilo sustituido" se refiere a un heteroalquilo donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarbonado están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -C₁₋₂ alquilo sustituido con 1 a 6 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y/o -(CH₂)₀₋₄-COOH. En las diferentes realizaciones están presentes los 20 sustituyentes 1, 2, 3 ó 4.

20 "Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado compuesto por dos o más átomos de carbono con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, butenilo y propenilo. El grupo alquenilo del hidrocarbonado puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o 25 grupos cíclicos, ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, n-butenilo frente a t-butenilo y n-pentenilo comparado con ciclopentenilo.

25 "Alquenilo sustituido" se refiere a un alquenilo donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -C₁₋₂ alquilo sustituido con entre 1 a 6 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y/o -(CH₂)₀₋₄-COOH. En las diferentes realizaciones están presentes los sustituyentes 1, 2, 3 ó 4.

30 "Ariilo" se refiere a un grupo aromático sustituido opcionalmente con al menos un anillo que tiene un sistema de electrones- π conjugado que contiene un máximo de dos sistemas de anillos conjugados o fusionados. Un ariilo incluye, pero no se limita a, arilos carboxílicos, arilos heterocíclicos y grupos biarilo. Preferiblemente, el ariilo es un anillo de 5- o 6- miembros. Los átomos preferidos que se incluyen en un ariilo heterocíclico son, pero no se limitan a, uno o más átomos de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Como ejemplos de ariilo se incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol, quinolina, 2-imidazol y 9-antraceno. Los sustituyentes de ariilo se seleccionan del grupo 35 formado por alquilo -C₍₁₋₄₎, alcoxi -C₍₁₋₄₎, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NO₂, -C₍₁₋₂₎ alquilo sustituido con entre 1 y 5 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y/o -(CH₂)₀₋₄-COOH. En las diferentes realizaciones están presentes los sustituyentes 0, 1, 2, 3 ó 4.

35 "Alquilarilo" se refiere a un "alquilo" unido a un "ariilo", como se definió anteriormente.

40 El término "cicloalquilo" incluye un grupo mono-cicloalquilo o un grupo bicicloalquilo con un número de carbonos indicado conocido por los expertos en la técnica.

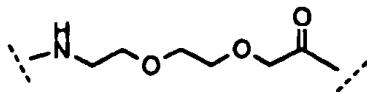
45 El término "heterociclo" incluye sistemas monocíclicos y bicíclicos con uno o más heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Los sistemas de anillos aromáticos pueden ser, por ejemplo, piridina, indol, quinoleína, pirimidina, tiofeno (también conocido como tienilo), furanos, benzotifeno, tetrazol, dihidroindol, indazol, N-formilindol, bencimidazol, tiazol y tiadiazol. Los sistemas de anillos también pueden ser no aromáticos, por ejemplo, aunque no limitado a, pirrolidina, piperidina, morfolina, etc.

50 El químico experto reconocerá que ciertas combinaciones de sustituyentes que contienen heteroátomos que figuran en esta invención definen compuestos que serán menos estables en condiciones fisiológicas. Por consiguiente, tales compuestos serán los menos preferidos.

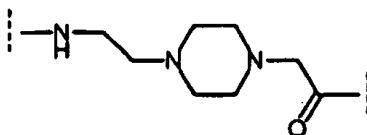
55 En los ejemplos de estructuras que se añaden a continuación y en otras partes de esta solicitud, una línea de puntos "---" indica el punto de unión del resto representativo, por ejemplo, camptotecina, a un segundo resto, por ejemplo, un conector o un péptido.

A continuación se incluye una lista de algunas de las abreviaturas utilizadas en la presente solicitud para facilitar la información, sin embargo, cualquier abreviatura utilizada en la presente solicitud no definida en este documento no se utilizará de modo diferente a sus significados reconocidos.

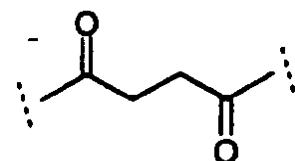
Doc es ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico representado por la estructura:



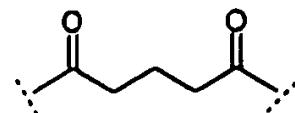
Aepa es 4-(2-aminoethyl)-1-carboximetil-piperazina representada por la estructura:



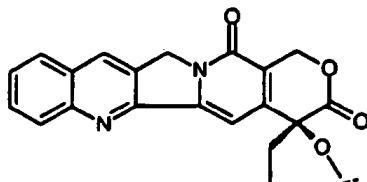
5 Suc o succinilo está representado por la estructura:



Glut o glutarilo está representado por la estructura:

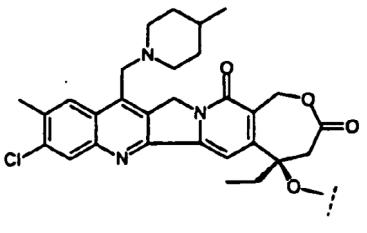
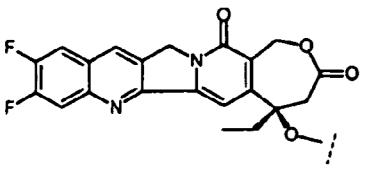


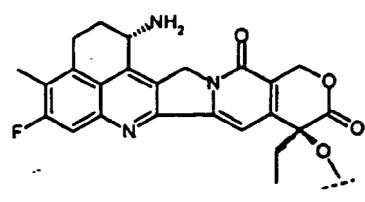
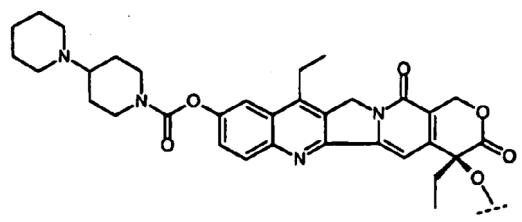
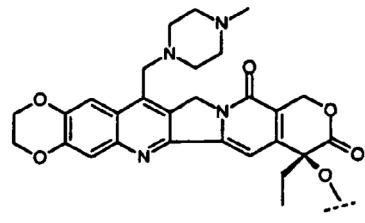
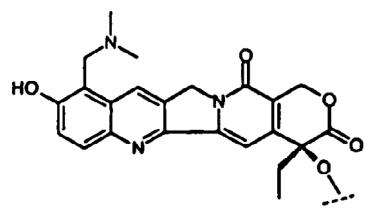
Un resto de Camptotecina tiene la estructura:



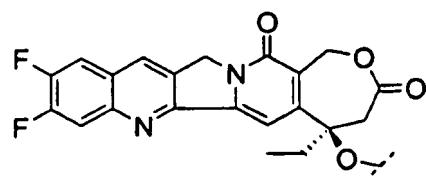
10

Los restos derivados de Camptotecina incluyen, pero no se limitan a las siguientes estructuras:

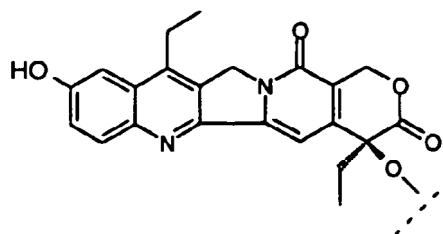




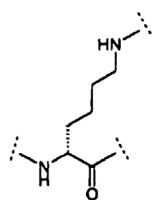
5 y



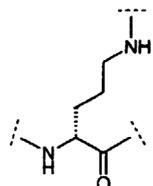
"SN38" representa:



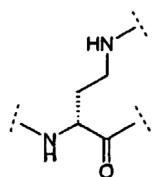
D-Lys(-) está representada por la estructura:



D-Om(-) está representado por la estructura:

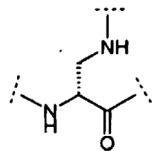


D-Dab(-) está representado por la estructura:

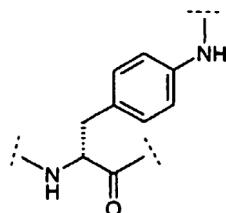


5

D-Dap(-) está representado por la estructura:



D-Apa(-) está representado por la estructura:

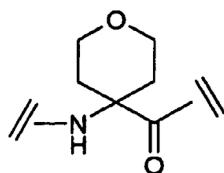


10 Algunas abreviaturas utilizadas en este documento se definen como sigue:

Abu ácido α -aminobutírico

Acc ácido 1-amino-1-cicloalquilo (C_3-C_9) carboxílico, donde A3c representa ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico; A4c representa ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico; A5c representa ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico, y A6c representa ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico

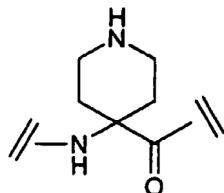
15 Act 4-amino-4-carboxitetrahidropirano se refiere a la estructura:



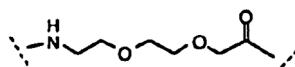
donde, tal y como se utiliza aquí y en otras partes de la solicitud, las líneas paralelas "||" indican puntos de unión del resto con otro resto o secuencia.

Aib ácido α -aminoisobutírico

- Ala o A alanina
 β-Ala beta-alanina
 Apc indica la estructura:

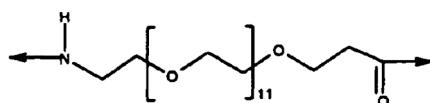


- 5 Arg o R arginina
 HArg homoarginina
 Asn o N asparagina
 Asp o D ácido aspártico
 Apn ácido 5-aminopentanoico
 10 Cha ciclohexilalanina-β
 Cys o C Cisteína
 Dab ácido 2,4-diaminobutírico
 Dap ácido 2,3-diaminopropiónico
 Dhp 3,4-deshidroprolina
 15 Dmt ácido 5,5-dimetiltiazolidin-4-carboxílico
 Doc ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico representado por la estructura:

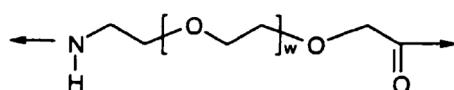


- 2-Fua β-(2-furil)-alanina
 Gln o Q glutamina
 20 Glu o E ácido glutámico
 pGlu o Glp ácido piroglutámico
 Gly o G glicina
 His o H histidina
 3-Hyp trans-3-hidroxi-L-prolina, es decir, ácido (2S,3S)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
 25 4-Hyp 4-hidroxiprolina, es decir, ácido (2S,4R)-4- hidroxipirrolidin-2-carboxílico
 Ile o I isoleucina
 Inc ácido indolin-2-carboxílico
 Inp ácido isonipecótico
 Ktp 4-cetoprolina
 30 Leu o L leucina
 hLeu homoleucina
 Lys o K lisina

	Met o M	metionina
	Nle	norleucina
	N^2	indica que el valor entre paréntesis está acoplado al nitrógeno épsilon de la cadena lateral de lisina
	Nva	norvalina
5	Oic	ácido octahidroindol-2-carboxílico
	Orn	ornitina
	2-Pal	β -(2-piridil)alanina
	3-Pal	β -(3-piridil)alanina
	4-Pal	β -(4-piridil)alanina
10	Peg ₁₁	

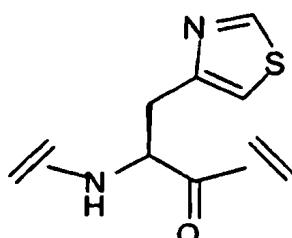


Peg



15		donde w es, de forma independiente cada vez que aparece de 2 a 100, y cuando w es 2, la estructura se conoce como Peg3.
----	--	---

	Phe o F	fenilalanina
20	hPhe	homophenilalanina
	Pip	ácido pipecólico
	Pro o P	prolina
	Sar	arcosina o N-metilglicina
	Ser o S	serina
25	Taz	β (4-tiazolil)alanina representado por la estructura:



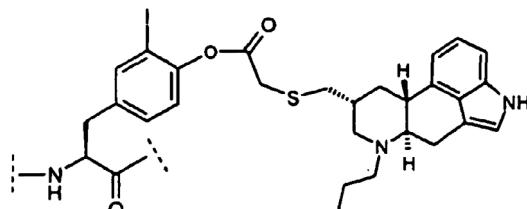
	2-Thi	β -(2-tienil)alanina
	3-Thi	β -(3-tienil)alanina
	Thr o T	treonina
30	ThZ	ácido tiazolidin-4-carboxílico

Tic ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico

Tle tert-leucina

3-(I)Tyr 3-yodo-tirosina

3-(I)Tyr(Dop2) indicado por la estructura:



5

Val o V valina

Gaba ácido 4-aminobutírico

Apn ácido 5-aminopentanoico

Ahx ácido 6-aminohexanoico

10

Ahp ácido 7-aminoheptanoico

Aoc ácido 8-aminoctanoico

Anc ácido 9-aminononanoico

Adc ácido 10-aminodecanoico

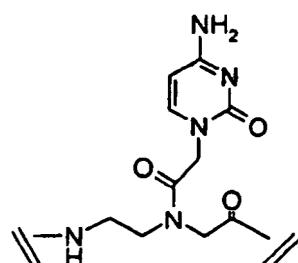
Aun ácido 11- aminoundecanoico

15

Ado ácido 12-aminododecanoico

Phg fenilglicina

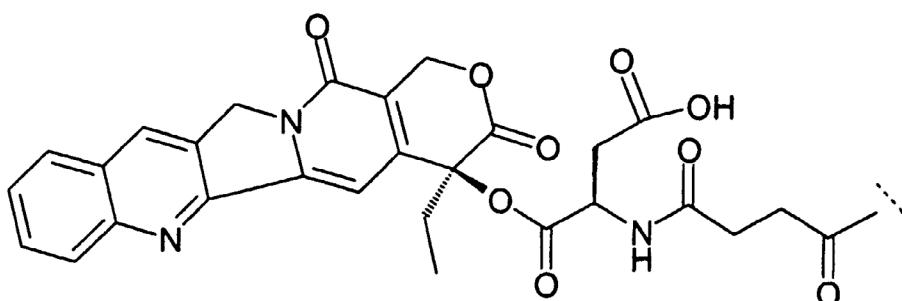
Caeg N-(2-aminoetil)-N-(2-citosinil-1-oxo-etyl)-glicina representada por la estructura:



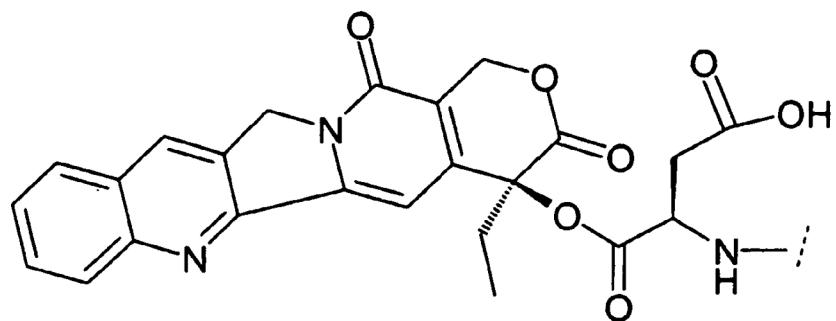
rv(AA) el aminoácido designado unido en orientación inversa en el compuesto, por ejemplo,

20

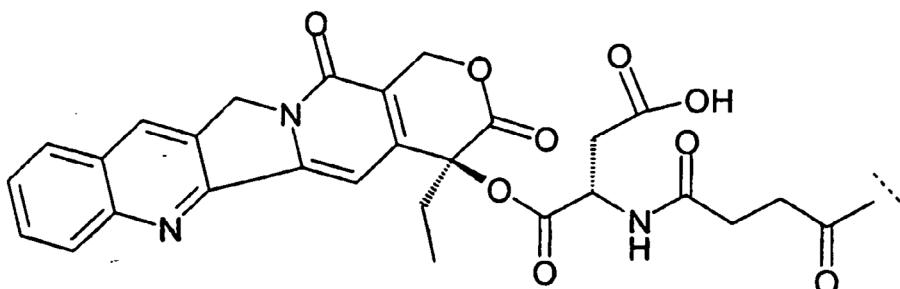
Camtotecina-rvD-Asp-Suc- o CPT-rvD-Asp-Suc- tienen la estructura:



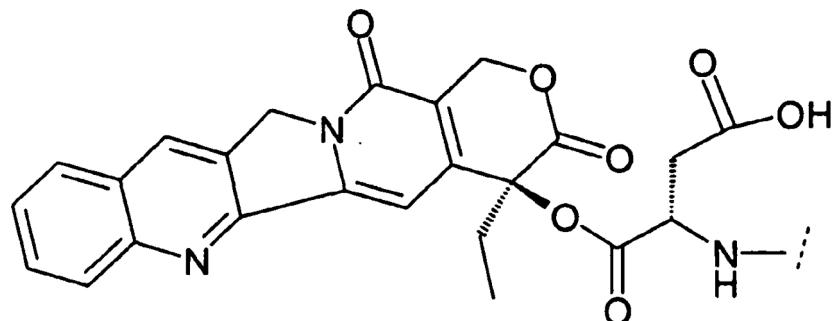
Camptotecina-rvD-Asp- o CPT-rvD-Asp- tienen la estructura:



Camptotecina-rvAsp-Suc- o CPT-rvAsp-Suc- tienen la estructura:



5 Camptotecina-rvAsp o CPT-rvAsp- tienen la estructura:



Algunas abreviaturas utilizadas en la presente memoria se definen como sigue:

	Aloc:	aliloxicarbonilo
	Boc:	tert-butiloxicarbonilo
10	Bhoc:	Benzhidriloxicarbonilo
	Bzl:	bencilo
	DCM:	diclorometano
	Dde:	1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo
	DIC:	N, N-diisopropilcarbodiimida
15	IDEA:	diisopropiletilamina
	Dmab:	4-{N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil)-aminobencilo}
	DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
	DMF:	dimetilformamida
	DNP:	2,4-dinitrofenilo

	et:	etilo
	Fmoc:	fluorenilmetiloxicarbonilo
	HATU:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU:	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
5	cHex	ciclohexilo
	HOAT:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HOBt:	1-hidroxi-benzotriazol
	MBHA:	4-metilbenzhidrilamina
	Mmt:	4-metoxitritilo
10	NMP:	N-metil-pirrolidona
	Pbf:	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo
	tBu:	tert-butilo
	TIS:	triisopropilsilano
	TOS:	tosilo
15	Trt:	tritilo
	TFA:	ácido trifluoro acético
	TFFH:	hexafluorofosfato de tetrametilfluoroforamidinio
	Z:	benciloxicarbonilo

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Efectos de los ejemplos 5B y 5C contra el modelo tumoral NCI-H69 de carcinoma de células pequeñas de pulmón en hembra de ratón atípica inmunológicamente deficiente. Supresión del crecimiento tumoral *in vivo* en ratones (3x semana), programa *in vitro*; modelo de xenoinjerto SCLS NCI-H69) tratados con mezclas de compuestos que comprenden, en relación peso/peso, 87,8:13,2 (triángulo invertido, Ejemplo 5B) o 96,8:3,2 (triángulo hacia arriba, ejemplo 5C) de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4).

Figura 2: Efectos del ejemplo 5C contra el modelo tumoral humano de leucemia mielógena crónica K562 en hembra de ratón atípica inmunológicamente deficiente. Supresión del crecimiento tumoral *in vivo* en ratones (3x semana, programa *in vitro*; modelo de xenoinjerto HCML K562), sin tratar (símbolo del círculo), tratados con 165,6 mg/kg (símbolo cuadrado), 138 mg/kg (triángulo invertido), 55,2 mg/kg (triángulo hacia arriba), ejemplo 5C o 7,5 mg/kg de camptotecina (símbolo de diamante).

Figura 3: Efectos del ejemplo 5C contra el modelo tumoral de carcinoma de células pequeñas de pulmón H345 SCLC en hembra de ratón atípica inmunológicamente deficiente. Supresión del crecimiento tumoral *in vivo* en ratones (3x semana, la programa *in vitro*; modelo de xenoinjerto SCLC H345), sin tratamiento (símbolo del círculo), tratados con 165,6 mg/kg (símbolo cuadrado), 138 mg/kg (triángulo invertido), 55,2 mg/kg (triángulo hacia arriba) ejemplo 5C o 7,5 mg/kg de camptotecina (diamante símbolo).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

40 La invención se refiere a compuestos citotóxicos específicos que comprenden un resto citotóxico unido a un resto de direcciónamiento, por ejemplo, un ligando de un receptor biológico y a los métodos relacionados con su uso terapéutico para el tratamiento de neoplasia, hiperplasia, y otros estados asociados con la proliferación de células no deseadas.

45 Se describen ejemplos de péptidos de somatostatina útiles en la presente invención. Otros ejemplos son aquellos que se incluyen en las fórmulas o mencionados específicamente en las publicaciones se citan a continuación, los cuales se incorporan como referencia en su totalidad:

- Solicitud internacional de patente Nº WO 03/057214 (2003)
- Solicitud de patente de EE.UU. Nº 20030191134 (2003)
- Solicitud de patente de EE.UU. Nº 20030083241 (2003)
- Patente de EE.UU Nº 6.316.414 (2001)
- 5 Solicitud internacional de patente Nº WO 02/10215 (2002)
- Solicitud internacional de patente Nº WO 99/22735 (1999)
- Solicitud internacional de patente Nº WO 98/08100 (1998)
- Solicitud internacional de patente Nº WO 98/44921 (1998)
- Solicitud internacional de patente Nº WO 98/45285 (1998)
- 10 Solicitud internacional de patente Nº WO 98/44922 (1998)
- Solicitud de patente europea Nº P5 164 de la UE (Inventor: G. Keri);
- Van Binst, G. et al, Peptide Research, 1992, 5:8.;
- Horvath, A. et al., Abstract, "Conformations of Somatostatin Analogs Having Antitumor Activity", 22nd European peptide Symposium, Septiembre 13-19, 1992, Interlaken, Suiza;
- 15 Solicitud internacional de patente Nº WO 91/09056 (1991);
- Solicitud de patente europea Nº EP 0 363 589 A2 (1990);
- Patente de EE.UU. Nº 4.904.642 (1990);
- Patente de EE.UU. Nº 4.871.717 (1989);
- Patente de EE.UU. Nº 4.853.371 (1989);
- 20 Patente de EE.UU. Nº 4.725.577 (1988);
- Patente de EE.UU. Nº 4.684.620 (1987);
- Patente de EE.UU. Nº 4.650.787 (1987);
- Patente de EE.UU. Nº 4.603.120 (1986);
- Patente de EE.UU. Nº 4.585.755 (1986);
- 25 Solicitud de patente europea Nº EP 0 203 031 A2 (1986);
- Patente de EE.UU. Nº 4.522.813 (1985);
- Patente de EE.UU. Nº 4.486.415 (1984);
- Patente de EE.UU. Nº 4.485.101 (1984);
- Patente de EE.UU. Nº 4.435.385 (1984);
- 30 Patente de EE.UU. Nº 4.395.403 (1983);
- Patente de EE.UU. Nº 4.369.179 (1983);
- Patente de EE.UU. Nº 4.360.516 (1982);
- Patente de EE.UU. Nº 4.358.439 (1982);
- Patente de EE.UU. Nº 4.328.214 (1982);
- 35 Patente de EE.UU. Nº 4.316.890 (1982);
- Patente de EE.UU. Nº 4.310.518 (1982);
- Patente de EE.UU. Nº 4.291.022 (1981);

- Patente de EE.UU. Nº 4.238.481 (1980);
 Patente de EE.UU. Nº 4.235.886 (1980);
 Patente de EE.UU. Nº 4.224.199 (1980);
 Patente de EE.UU. Nº 4.211.693 (1980);
 5 Patente de EE.UU. Nº 4.190.648 (1980);
 Patente de EE.UU. Nº 4.146.612 (1979);
 Patente de EE.UU. Nº 4.133.782 (1979);
 Patente de EE.UU. Nº 5.506.339 (1996);
 Patente de EE.UU. Nº 4.261.885 (1981);
 10 Patente de EE.UU. Nº 4.728.638 (1988);
 Patente de EE.UU. Nº 4.282.143 (1981);
 Patente de EE.UU. Nº 4.215.039 (1980);
 Patente de EE.UU. Nº 4.209.426 (1980);
 Patente de EE.UU. Nº 4.190.575 (1980);
 15 Patente europea Nº EP 0 389 180 (1990);
 Solicitud de patente europea Nº EP 0 505 680 (1982);
 Solicitud de patente europea Nº EP 0 083 305 (1982);
 Solicitud de patente europea Nº EP 0 030 920 (1980);
 Solicitud internacional de patente Nº WO 88/05052 (1988);
 20 Solicitud internacional de patente Nº WO90/12811 (1990);
 Solicitud internacional de patente Nº WO 97/01579 (1997);
 Solicitud internacional de patente Nº WO 91/18016 (1991);
 Solicitud de patente de Reino Unido Nº GB 2.095.261 (1981);
 Solicitud de patente francesa Nº FR 2522655 (1983), y
 25 Solicitud internacional de patente Nº WO 04/093807 (2004).

30 Los métodos para la síntesis de péptidos de somatostatina están bien documentados y se encuentran dentro de la práctica de un experto en la materia (por ejemplo, especialmente los detalles de la síntesis de compuestos, fracciones y productos intermedios que se encuentran en la publicación de patente internacional Nº WO 04/093807, incorporada aquí como referencia en su totalidad). Además en los siguientes ejemplos se proporcionan procedimientos de síntesis. Los siguientes ejemplos ilustran también métodos para sintetizar los compuestos citotóxicos dirigidos de la presente invención.

EJEMPLOS

35 Los conjugados citotóxicos de la invención comprenden un agente citotóxico, un conector y un péptido unidos en una sola molécula. La parte peptídica de la molécula se sintetizó utilizando química en fase sólida, mientras que los agente citotóxicos y el conector se unieron usando química de disoluciones. El conjugado se formó mediante el acoplamiento de la agente citotóxico a la parte N-terminal de la resina peptídica a través del resto enlazante. El producto final fue producido por escisión de la resina y oxidación del péptido bruto seguido de depuración por HPLC. A continuación se describe con más detalle la síntesis de los conjugados citotóxicos considerados en la invención.

40 **EJEMPLO 1:** Preparación de Camptotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys--Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID Nº: 4)

Etapa A. Síntesis de H-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-Cys(Trt)-Tyr(tBu)-D-Trp(Boc)-Lys(Boc)-Abu-Cys(Trt)-Thr(tBu)-resina

La resina peptídica protegida se sintetiza de forma automática en un sintetizador de péptidos modelo 433A de Applied Biosystems ® (adquirido de Applied Biosystems, Foster City, California, EE.UU.), mediante química de fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Se utilizó la resina de Rink Amida MBHA ® (4-metilbenzimidilamina) (adquirida de Nova Biochem, La Jolla, California, EE.UU.) en una escala de 1 mmol con un grado de sustitución de 0,72 mmol/g.

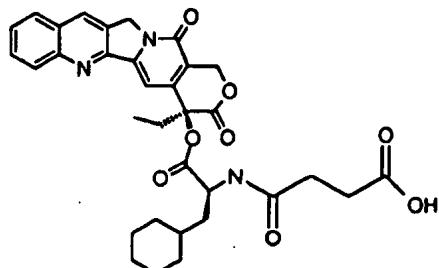
El ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Fmoc-Doc-OH) fue adquirido de Chem-Impex International ® (Wood Dale, IL). Fmoc-4 (2-aminoetil)1-carboximetil-piperazina.2HCl (Fmoc-AEPA-OH) fue adquirido de Neosystem ® (Estrasburgo, Francia). Fmoc-DPhe-OH, Fmoc-Cys (Trt)-OH, Fmoc-Tyr (tBu)-OH, Fmoc-D-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Abu-OH y Fmoc-Thr(tBu)-OH fueron adquiridos de AnaSpec ® (San José, California, EE.UU.).

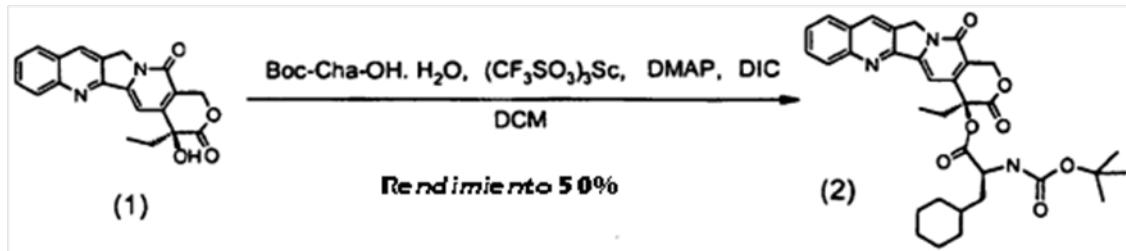
Antes del acoplamiento, los grupos Fmoc se eliminaron mediante tratamiento con 20% de piperidina en N-metilpirrolidona (NMP) durante 30 minutos. Para cada etapa de acoplamiento, el ácido amino Fmoc (3 equivalentes, 3 mmol) fue primero pre-activado con 6 ml de hexafluorofosfato de 2-(1-H-benzotriazol-1-Il)-1,1,2,3-tetrametilluronio /1-hidroxi-benzotriazol (HBTU / HOBT) 0,45 M en DMF. Se añadieron a la resina el éster del aminoácido activado, 3 ml de diisopropiletilamina (DIEA) 2M y 3 ml de NMP. El sintetizador de péptidos 433A ABI ® fue programado para realizar el siguiente ciclo de reacción:

- (1) lavado con NMP;
- (2) eliminación del grupo protector Fmoc con 20% de piperidina en NMP durante 30 minutos;
- (3) lavado con NMP, y
- (4) doble acoplamiento con doble pre-activado de aminoácidos (intervalos de 1 hora cada vez).

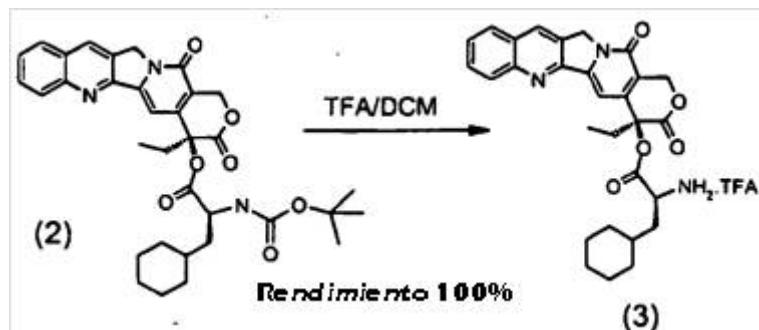
El péptido protegido unido a resina por ejemplo Rink Amida MBHA, H-DPhe-Cys(Trt)-Tyr(tBu)-D-Trp(Boc)-Lys(Boc)-Abu-Cys(Trt)-Thr(tBu), se acopló manualmente con Fmoc-AEPA-OH y Fmoc-Doc-OH. El acoplamiento de Fmoc-AEPA-OH se llevó a cabo mediante la disolución de 2 equivalentes de Fmoc-Aepa-OH, 1,8 equivalentes de HATU, 2 equivalentes de HOAT y 24 equivalentes de IDEA en DMF y se mezcló durante dos minutos, la mezcla del éster del aminoácido activado/DMF se agitó durante 2 horas con la resina peptídica protegida. Una parte alícuota de la resina fue sometida a una prueba de ninhidrina, que confirmó que la reacción se había completado. La resina se lavó con DMF y Fmoc se desprotegió con 25% de piperidina en DMF durante 30 minutos. Después del lavado con DMF, la resina se acopló con Fmoc-Doc-OH utilizando DIC/HOBt como agente de acoplamiento. Para cada acoplamiento Fmoc-Doc-OH, la resina se mezcla con una disolución que contiene 3,2 equivalentes de Fmoc-Doc-OH, en HOBT/NMP 0,4N y 5,3 equivalentes de DIC en IC/ MF 0,4N durante una hora; la reacción de acoplamiento se repitió una vez. La resina se lavó con DMF y se trató con 25% de piperidina/DMF para eliminar el grupo protector Fmoc. Después del lavado con DMF y DCM, la resina peptídica estaba preparada para acoplarse con el resto citotóxico deseado.

Etapa B. Síntesis de Camptotecina-rvCha-ácido succínico

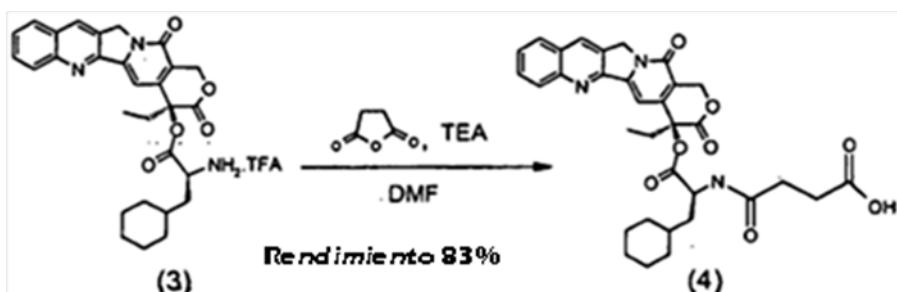


B-1: Síntesis de Camptotecina-rvCha-Boc (2)

A una suspensión enfriada con hielo de Camptotecina ((1); 1,669 g, 4,79 mmol), se añadieron Boc-L-Cha-OH. H_2O (4,9952 g, 30,995 mmol), $(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3\text{SC}$ (1,6972 g, 3,4485 mmol) y DMAP (2,119 g, 17,24 mmol) en DCM (162 ml) seguido de adición de DIC (2,958 ml, 18,87 mmol). La disolución de reacción se agita bajo un manto de N_2 en un baño de hielo y sal durante 1 hora. Después de retirarlo de baño de hielo y sal, la suspensión de reacción se agitó durante la noche produciendo una disolución clara que se diluyó con DCM y se lavó con ácido cítrico al 10% (50 ml x 3 aclarados), NaHCO_3 saturado (50 ml x 3 aclarados) y salmuera (50 ml x 3 aclarados) sucesivamente, se secó sobre Na_2SO_4 y se extrajó en condiciones de vacío. El producto bruto (2,28 g) se separó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con una disolución de DCM/MeOH, 8/0.2, v/v. Las fracciones que contienen el producto puro se mezclaron y se evaporaron al vacío para dar 1,45 g de un polvo de color amarillo con un rendimiento del 50%. El peso molecular real de Camptotecina-rvCha-Boc determinado por MS (electropulverización) fue 602,5 acorde con el peso molecular calculado 601,7.

B-2: Síntesis de sal de TFA Camptotecina-rvCha (3)

Se agitó una alícuota de Camptotecina-rvCha-Boc 1,45 g (2,41 mmol) en una mezcla de disolución de 16 ml de DCM y 16 ml de TFA durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo en vacío. El residuo resultante se trituró con éter y el sólido resultante se filtró (1,92 g). El peso molecular real de la sal de TFA Camptotecina-rvCha determinado por MS (electropulverización) fue 502,7 acorde con el peso molecular calculado 501,7.

B-3: Síntesis de Camptotecina-rvCha-ácido succínico

A 40 ml de una disolución de sal de TFA Camptotecina-rvCha DMF (1,07 g, 1,74 mmol) se añadió anhídrido succínico (0,28 g 2,77 mmol) seguido por adición de TEA (1,16 ml, 8,31 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La disolución se evaporó al vacío, el residuo resultante se agitó con agua durante una hora y el precipitado se recogió por filtración. Se obtuvieron aproximadamente 0,8642 g de producto. El peso molecular real de Camptotecina-rvCha-ácido succínico determinado por MS (electropulverización) fue 602,7 acorde con el peso molecular calculado de 601,1. El

rendimiento fue del 83%.

Etapa C. Síntesis de Camptotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr- DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂

Una alícuota de 0,6 mmol de resina preparada según la sección (A) se mezcló con 20 ml de DMF/DCM (1:1, v / v) que contenía Camptotecina-rvCha-ácido succínico (0,397 g, 0,66 mmol, 1,1 equivalentes), DIC (0,75 ml, 8 equivalentes), HOAt (0,163 g, 2 equivalentes) y DIEA (3 ml, 20 equivalentes) durante 48 horas. La resina se drenó y se lavó sucesivamente con DMF, DCM y MeOH. Despues de secar al aire, la resina se disoció en una mezcla de TFA, H₂O y TIS (24 ml / 2,2 ml / 1,92 ml) durante 2 horas. La resina se filtró y el filtrado se vertió en 300 ml de éter frío. El precipitado resultante se centrifugó y se recogió. El producto lineal bruto se disolvió en un disolvente que contiene 300 ml de 5% AcOH y 30 ml de CH₃CN, al que se añadió gota a gota una disolución de yodo 0,25N en MeOH hasta que se mantuvo un color amarillo. La disolución de reacción se agitó durante 1 hora, se enfrió con unas gotas de disolución acuosa al 10% de Na₂SSO₃, y luego se filtró. El filtrado se purificó utilizando HPLC en fase reversa utilizando una columna de 43 x 4 cm de C₁₈ Dynamax-100[®] A⁰ (Varian[®], Walnut Creek, California, EE.UU.). La columna se eluyó con un gradiente lineal de entre 20% de B y 45% de B en 50 minutos, donde A es 0,1% de TFA en agua y B es 0,1% de TFA en CH₃CN. Las fracciones se analizaron por MS y HPLC, y las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se sometieron a un intercambio de sales. Las fracciones agrupadas se analizaron por MS y HPLC, y las fracciones que contenían el producto puro se agruparon y se secaron por liofilización. El peso molecular real de la Camptotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys- Abu-Cys)-Thr-NH₂ determinado por MS (electro pulverización) fue 2365,6 acorde con el peso molecular calculado 2365,74. El rendimiento fue del 99,9%.

20 EJEMPLO 2: Preparación de Camptotecina-rvGly-GLUT-(Doc)₆-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-3-(I)Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 2)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento de síntesis descrito en el Ejemplo 1

EJEMPLO 3: Preparación de Camptotecina-rvGly-GLUT-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-3-(I)Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 2)

25 El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento de síntesis descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4: Preparación de Camptotecina-rvGly-Glut-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 3)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento de síntesis descrito en el Ejemplo 1.

30 EJEMPLO 5A: Preparación de una mezcla de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys- Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) Camptotecina rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr- NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El conjugado se sintetizó esencialmente de acuerdo con el procedimiento de síntesis descrito en la síntesis del Ejemplo 1, excepto para la preparación de la parte citotóxica de la molécula. Despues de la síntesis de Camptotecina-rvAsp(tBu)Boc, el N-Boc se desprotegió selectivamente en presencia del éster de β-COOtBu utilizando AcOtBu/BuOH con HCl 4M en dioxano. El peso molecular real fue determinado por MS (electropulverización véase Tabla 1B).

40 Se determinó que el producto era una mezcla de aproximadamente 44,2% de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y 55,8% de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4). Se determinó un segundo producto de la reacción de síntesis que contiene aproximadamente 58,2% de Camptotecina-RVD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y 41,8% Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4).

El experto en la técnica conoce que se puede utilizar una columna quiral de purificación para aislar aún más las dos formas de los conjugados peptídicos rvL-Asp o rvd-Asp:

45 EJEMPLO 5B: Preparación de una mezcla de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys- Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) Camptotecina rvAsp-Suc-(Doc)₄-AepaD-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr- NH₂ (SEQ ID NO:4)

El conjugado se sintetizó basicamente de acuerdo con el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 1, excepto para la preparación de la parte citotóxica de la molécula. Despues de la síntesis de Camptotecina-rvAsp(tBu)Boc, el N-Boc se desprotegió selectivamente en presencia del éster de β-COOtBu utilizando AcOtBu/BuOH con HCl 4M en dioxano y la forma rvd-Asp de la molécula (pico 1) seleccionada antes de la conjugación de la fracción de proteína. El peso molecular real fue determinado por MS (electropulverización; véase Tabla 1B).

Tabla 1B).

El producto resultó ser una mezcla de aproximadamente 87,8% de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y 13,2% de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4). Se determinó un segundo producto de reacción que era una mezcla de aproximadamente 87,3% de Camptotecina-rvd-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y 12,7% de Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4).

El experto en la técnica conoce que se puede utilizar una columna quiral de purificación para aislar aún más las dos formas de los conjugados peptídicos rvL-Asp o rvd-Asp.

10 **EJEMPLO 5C:** Preparación de Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

15 **Etapa A. Síntesis de H-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-Cys(Trt)-Tyr(tBu)-D-Trp(Boc)-Lys(Boc)-Abu-Cys(Trt)-Thr (tBu)-resina**

20 El péptido protegido unido a resina se sintetiza de forma automática con el sintetizador de péptidos de Applied Biosystems® modelo 433A (Foster City, CA) mediante química de fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Se utilizó la resina de Rink Amida MBHA ® (4-metilbenzimidazolamina) (adquirida de Nova Biochem, La Jolla, California, EE.UU.) en una escala de 1 mmol con un grado de sustitución de 0,72 mmol/g. El ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Fmoc-Doc-OH) fue adquirido de Chem-Impex International ® (Wood Dale, IL). Fmoc-4 (2-aminoetil)1-carboximetil-piperazina.2HCl (Fmoc-Aepa-OH) fue adquirido de Neosystem ® (Estrasburgo, Francia). Fmoc-DPhe-OH, Fmoc-Cys (Trt)-OH, Fmoc-Tyr (tBu)-OH, Fmoc-D-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Abu-OH y Fmoc-Thr(tBu)-OH fueron adquiridos de AnaSpec® (San José, CA).

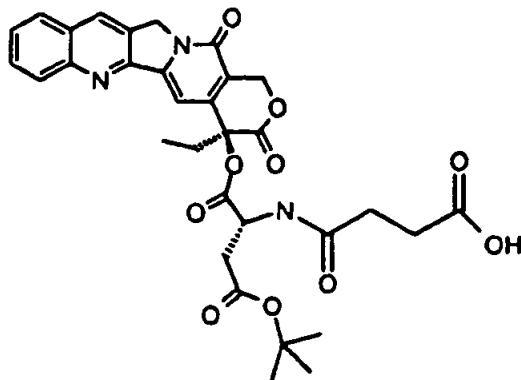
25 Antes del acoplamiento, los grupos Fmoc se eliminaron mediante el tratamiento con 20% de piperidina en N-metil-pirrolidona (NMP) durante 30 minutos. Para cada etapa de acoplamiento, el Fmoc-aminoácido (3 equivalentes, 3 mmol) fue primero pre-activado con 6 ml de hexafluorofosfato de 2-(1-H-benzotriazol-1-yl)-1,1,2,3-tetrametiluronio /1-hidroxi-benzotriazol (HBTU/HOBT) 0,45M en DMF. Se añadieron a la resina el éster del aminoácido activado, 3 ml de diisopropiletilamina (DIEA) 2M y 3 ml de NMP. El sintetizador de péptidos 433A ABI ® fue programado para realizar el siguiente ciclo reacción: (1) lavado con NMP; (2) eliminación del grupo protector Fmoc con un 20% de piperidina en NMP durante 30 minutos; (3) lavado con NMP, y (4) doble acoplamiento con doble pre-activado de aminoácidos (intervalos de 1 hora cada vez).

30 El péptido protegido unido a resina, por ejemplo, Rink Amida MBHA, H-DPhe-Cys(Trt)-Tyr(tBu)-D-Trp(Boc)-Lys (Boc)-Abu-Cys(Trt)-Thr(tBu), se acopló manualmente con Fmoc-AEPA-OH y Fmoc-Doc OH-. El acoplamiento de Fmoc-AEPA-OH se llevó a cabo mediante la disolución de 2 equivalentes de Fmoc-Aepa-OH, 1,8 equivalentes de HATU, 2 equivalentes de HOAT y 24 equivalentes de IDEA en DMF y se mezcló durante dos minutos, la mezcla del éster del aminoácido activado/DMF se agitó con la resina peptídica protegida durante 2 horas. Una parte alícuota de la resina fue sometida a una prueba de ninhidrina, que confirmó que la reacción se había completado. La resina se lavó con DMF y Fmoc desprotegió con 25% de piperidina en DMF durante 30 minutos. Después del lavado con DMF, la resina se acopló con Fmoc-Doc-OH utilizando DIC/HOBt como agente de acoplamiento. Para cada acoplamiento Fmoc-Doc-OH, la resina se mezcla con una disolución que contiene 3,2 equivalentes de Fmoc-Doc-OH, en HOBT/NMP 0,4N y 5,3 equivalentes de DIC en IC/ MF 0,4N durante una hora; la reacción de acoplamiento se repitió una vez. La resina se lavó con DMF y se trató con 25% de piperidina/DMF para eliminar el grupo protector Fmoc. Después del lavado con DMF y DCM, la resina peptídica estaba preparada para acoplarse con el resto citotóxico deseado.

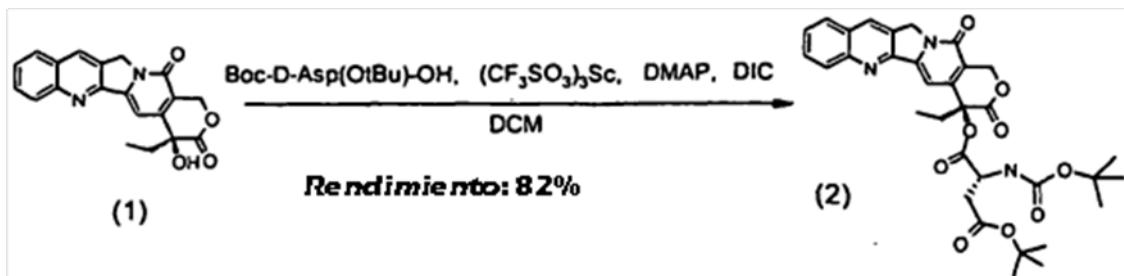
45

50

Estapa B. Síntesis de Camptotecina-rvD-Asp(OtBu)-ácido succínico

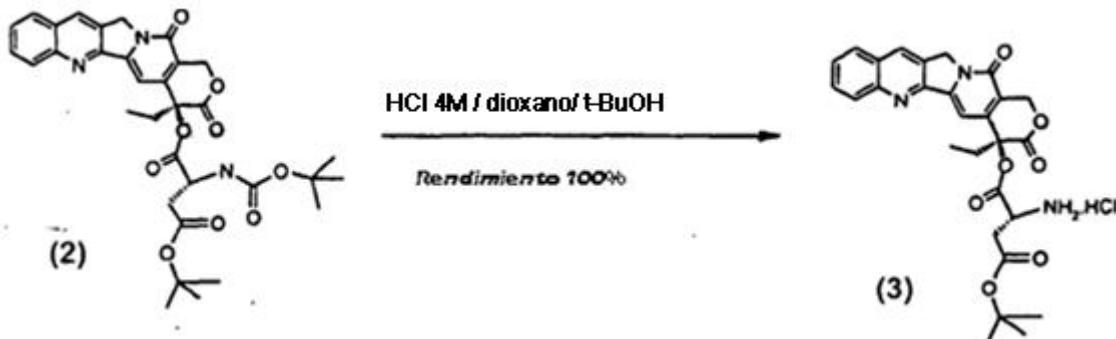


B-1. Síntesis de Camptotecina-rvD-Asp(OtBu)-NHBoc (2)



5

A una suspensión enfriada con hielo de Camptotecina (1) (1,006 g, 2,889 mmol), se añadieron Boc-D-Asp (OtBu)-OH (2,51gg, 8,67mmol), $(CF_3SO_3)_3SC$ (0,855g, 1,733 mmol) y DMAP (1,061 g, 8,667 mmol) en DCM (20 ml) seguido de adición de DIC (9,1 ml, 1,424 mmol). La disolución de reacción se agita bajo un manto de N_2 en un baño de hielo y sal durante 1/2 hora. Después de retirarla del baño de hielo y sal, la suspensión de reacción se agitó durante 20 minutos produciendo una disolución clara. Una hora después el análisis de TLC (DCM/MeOH, v/v 9/1) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con ácido cítrico al 10% de (50 ml x 3 aclarados), $NaHCO_3$ saturado (50 ml x 3 aclarados) y una suspensión de sal (50 ml x 3 aclarados) sucesivamente, se secó sobre Na_2SO_4 y se extrajo en condiciones de vacío. El producto bruto (3,19g) se purificó por cristalización a partir de 20 ml de metanol para dar 1,4642g de producto puro. El rendimiento fue del 82%. El peso molecular real de la Camptotecina-rvD-Asp(OtBu)-NHBoc determinado por MS (electro pulverización) fue 620 acorde con el peso molecular calculado 619,7.

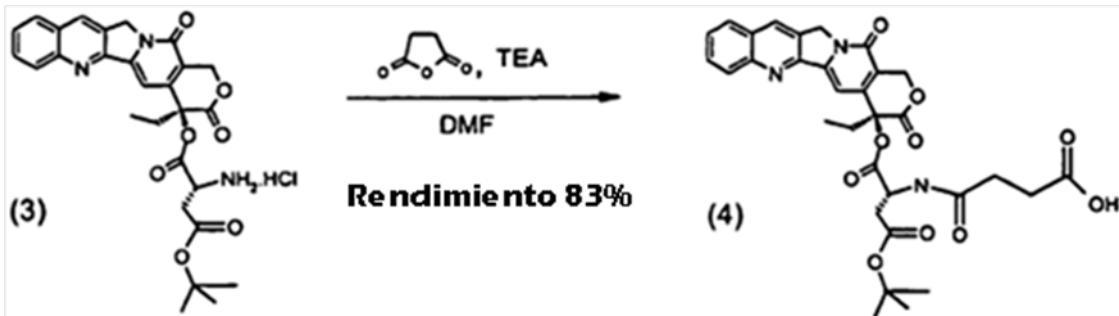
B-2. Síntesis de Camptotecina-RVD-Asp(OtBu)-NH₂HCl (3)

20

A una suspensión de Camptotecina-rvD-Asp(OtBu)-NHBoc (4,89 g, 7,9 mmol) en t-BuOH (48 ml) se añadió HCl/dioxano 4M (59 ml, 30 eq) con agitación. Cuando la suspensión se convirtió en una disolución clara, se agitó

durante 10 minutos. La disolución de reacción se diluyó con 450 ml de éter y se agitó durante otros 5 minutos. Se filtró. La torta de filtración se lavó a fondo con éter. El rendimiento fue del 100%. MS (electro pulverización) mostró un peso molecular de 520 (M +1), 464,2 (M-56) 1039,2 (2M +1), 1557,6 (M +1), acorde con el peso molecular calculado 519,9. HPLC mostró una pureza del 92% con 8% de Camptotecina-rvAsp-NH₂.

5 15 B-3. Síntesis de Camptotecina-RVD-Asp (OtBu)-ácido succínico (4)



10 A una disolución de Camptotecina-rvD-Asp(OtBu)-NH₂.HCl (4,48 g, 8,05 mmol) en DMF (95 ml) se añadieron anhídrido succínico (1,2 g, 12 mmol) y TEA (7,456 ml, 53,85 mmol) sucesivamente. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La disolución se evaporó al vacío. El residuo resultante se agitó con agua durante una hora y el precipitado se recogió por filtración. A continuación se secó en un horno (60°C) al vacío durante la noche, se obtuvieron 1,84 g de producto. El peso molecular real de Camptotecina-rvD-Asp(OtBu)-ácido succínico (4) determinado por MS (electropulverización) fue 620,1 acorde con el peso molecular calculado 619,7. El rendimiento fue del 47%.

15 Etapa C. Síntesis de la Camptotecina-RVD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu Cys)-Thr-NH₂

20 Una alícuota de 0,8 mmol de la resina preparada según la sección (A) se mezcló con 20 ml de DMF/DCM (1:1, v/v) que contenía Camptotecina-rvD-Asp(OtBu)-ácido succínico (4) (0,544 g, 0,88 mmol, 1,1 equivalentes), DIC (1 ml, 8 equivalentes), HOAt (0,217 g, 2 equivalentes) y DIEA (4 ml, 20 equivalentes) durante 48 horas. La resina se drenó y se lavó sucesivamente con DMF, MeOH y DCM. Después de secar al aire, la resina se escindió en una mezcla de TFA, H₂O y TIS (24 ml / 2,2 ml / 1,92 ml) durante 2 horas. La resina se filtró y el filtrado se vertió en 300 ml de éter frío. El precipitado resultante se centrifugó y se recogió. El producto lineal bruto se disolvió en un disolvente que contiene 350 ml de AcOH al 5% y 60 ml de CH₃CN, al que se añadió gota a gota una disolución de yodo 0,25N en MeOH hasta que se mantuvo un color amarillo. La disolución de reacción se agitó durante 1 hora, se enfrió con unas gotas de disolución acuosa al 10% de Na₂SSO₃, y luego se filtró. El filtrado se purificó utilizando HPLC en fase reversa utilizando una columna de 43 x 4 cm de C₁₈ DYNAMAX-100[®] A⁰ (Varian Walnut Creek, CA). La columna se eluyó con un gradiente lineal de entre 20% de B y 45% de B en 50 minutos, donde A es TFA al 0,1% en agua y B es TFA al 0,1% en CH₃CN. Las fracciones se analizaron por MS y HPLC, y las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se sometieron a un intercambio de sales. Las fracciones agrupadas se analizaron por MS y HPLC, y las fracciones que contienen el producto puro se agruparon y se secaron por liofilización. El peso molecular real de la Camptotecina-RVD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ determinado por MS (electropulverización) fue 2327,3 acorde con el peso molecular calculado 2327,6 (véase la Tabla 1B). El rendimiento fue del 13,9%.

EJEMPLO 6: Preparación de una mezcla de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c-(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

40 45 El compuesto fue sintetizado básicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El producto se resultó ser una mezcla de aproximadamente 17% de Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4) y aproximadamente 83% de Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4).

EJEMPLO 7: Preparación de Camptotecina-rvArg-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

45 El compuesto fue sintetizado básicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 8: Preparación de Camptotecina-rvDap(Z)-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 9: Preparación de Camptotecina-rvD-Dap(Z)-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 10: Preparación de Camptotecina-rvPhe-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 11: Preparación de Camptotecina-rvApa-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 12: Preparación de Camptotecina-rvAbu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

15 El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 13: Preparación de Camptotecina-rvD-Val-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 14: Preparación de Camptotecina-rvAla-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Tbr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 15: Preparación de Camptotecina-rvVal-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 16: Preparación de Camptotecina-Glut-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 17: Preparación de Camptotecina-rvAnc-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

30 El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 18: Preparación de Camptotecina-rvAhp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 19: Preparación de SN38-rvGly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

35 El conjugado fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Se utilizó Bz-SN38 como resto citotóxico. La parte de la molécula formada por Bz-SN38-rvGly-ácido succínico se sintetizó mediante el procedimiento descrito en la etapa B para la síntesis de Camptotecina-rvCha-ácido succínico. Después de quitar el grupo protector de Bz mediante hidrogenación, la fracción de SN38-rvGly-ácido succínico se acopló a la resina peptídica deseada. El producto final resultó homogéneo en el análisis por HPLC. El peso molecular real determinado por MS (electropulverización) fue 2315,6 acorde con el peso molecular calculado 2315,7.

EJEMPLO 29: Preparación de Camptotecina-rvDAsp-Suc(Peg3)₃-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

45 El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 30: Preparación de Camptotecina-rvDAsp-Suc-Peg₁₁-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

5 **EJEMPLO 31:** Preparación de Camptotecina-rvDGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4)

El compuesto fue sintetizado basicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Los pesos moleculares estimados, los pesos moleculares reales y la pureza de los compuestos de los Ejemplos 1 a 31 se encuentran en los cuadros 1A, 1B y 1C.

Tabla 1A:

Ejemplo	(%)Pureza	MW Real	MW Estimado
1	99	2364,6	2365,74
2	99	2837,9	2837,93
3	99	2547,6	2457,61
4	99	2467,8	2467,79
6	94,2	2340,8	2341,63
7	92,3	2367,9	2368,71
8	99	2431,9	2432,75
9	99	2431,9	2432,75
10	99	2358,6	2359,70
11	99	2310,8	2311,65
12	99	2296,9	2297,62
13	99,9	2310,9	2311,65
14	99,9	2282,9	2283,60
15	99	2310,9	2311,65
16	96,8	2226,0	2226,55
17	99	2367,1	2367,76
18	99	2339,2	2339,71
19	98,6	2313,2	2313,62

Tabla 1B.

Ejemplo	(%)Pureza	MW Real	MW Est.	Proporción isomeros D/L
5A	99,9	2327,5	2327,61	58,2:41,8
5B	97,8	2327,3	2327,61	87,8:13,2
5C	99	2327,3	2327,61	96,8:3,2

Tabla 1C.

Ejemplo	(%)Pureza	MW Real	MW Est.
29	99,9	2314,40	2314,61
30	99,9	2346,60	2346,69
31	100	2341,80	2341,63

5

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Determinación de la Semivida

Las muestras que contienen aproximadamente entre 50 µg/ml y aproximadamente 500 µg/ml inclusive de compuesto del ensayo según las Fórmulas IA o IB o II se añadieron a 450 µl de plasma humano o de ratón, se agitaron brevemente y se incubaron a 37°C. Se añadieron 50 µl. de la mezcla de compuesto de plasma en diferentes intervalos de tiempo, por ejemplo, 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 36 y 48 horas, a 150µl de acetonitrilo en un tubo de microcentrifuga. La mezcla se agitó, se centrifugó durante 5 minutos a 10K RPM, y los 135 µl de sobrenadante se transfirieron a un vial de inyección. El sobrenadante recuperado se analizó utilizando un sistema de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) que consiste en un espectrómetro de masas XP Finnigan Deca ® con una sonda de ESI en modo de iones positivos. La separación por HPLC se llevó a cabo en una columna Luna C8 3P (2) ® de 3 x 50 mm con un gradiente decreciente entre 100% de A y 80% de B durante 10 minutos con un flujo de 0,25 ml/min. La solución amortiguadora A era ácido acético en agua al 0,1% y la solución amortiguadora B era ácido acético en acetonitrilo al 0,1%. Los datos de la semivida se presentan en los cuadros 2A y 2B

Tabla 2A:

Ejemplo	Semivida en plasma de ratón (horas)	Semivida en plasma humano (horas)	PK T1/2 de ratón vivo (horas)
1	2,0	4,7	1,5
2	4,3	2,2	
3	5,7	3,8	
4	4,4	3,2	
6	13,1	10,7	
7	1,2	1,5	
8	2,2	0,7	
9	1,7	0,7	
10	2,4	0,3	
11	3,7	5,0	

12	6,0	0,7	
13	7,7	0,3	
14	4,6	1,3	
15	5,0	0,4	
16	4,2	3,6	
17	15,6	28,6	
18	16,2	8,0	
19	2,6	6,9	1,2

Tabla 2B.

Ejemplo	Semivida en plasma de ratón (horas)	Semivida en plasma humano (horas)	Proporción isómeros D/L
5A	20,8	10,8	58,2:41,8
5B	27,5	10,3	87,8:13,2

Tabla 2C.

Ejemplo	Semivida en plasma de ratón (horas)	Semivida en plasma humano (horas)
29	44,1	9,3

5

Ensayos de unión de radioligando-receptor de somatostatina

- Las membranas para los ensayos de unión de los receptores *in vitro* se obtuvieron mediante homogenización (tiempo de ajuste de Polytron 6, 15 s.) de células CHO-K1 que expresan los subtipos de receptores de somatostatina humana hSSTR-1, hSSTR-2, hSSTR-3, hSSTR-4 o hSSTR-5 en Tris-HCl 50 mM helado. Las células 10 homogeneizadas se centrifugaron dos veces a 39000 g durante 10 minutos con una resuspensión intermedia en una solución amortiguadora nueva. Los sedimentos finales se suspendieron en Tris-HCl 10 mM I para preparar la membrana de la célula homogeneizada para su uso en el ensayo de unión.
- Para los ensayos el con hSSTR-1, hSSTR-3, y hSSTR-4, las alícuotas de las preparaciones de membranas fueron 15 incubadas durante 90 minutos a 25°C con [¹²⁵I]-Tyr11] SRIF-14 0,05 nM en solución amortiguadora HEPES 50 mM (pH 7,4) que contiene 0,2% de BSA y MgCl₂ 5 mM. El volumen final del ensayo fue de 0,3 ml. Para los ensayos de hSSTR-2 y hSSTR-5, se emplearon como radioligandos, [¹²⁵I] - [4 - (2-hidroxietil)]-1-piperazinacetil-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (0,05 nM) y [¹²⁵I]-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val -Cys)-Thr-NH₂ respectivamente.
- El homogeneizado de membrana celular se incubó con los radioligandos durante 90 minutos a 25°C. Las 20 incubaciones se terminaron por filtración rápida a través de filtros GF/C inmersos previamente en 0,3% de polietilenimina utilizando un colector de filtración Brandel® (Galtersberg, MD, EE.UU.). Cada tubo y filtro se lavó tres veces con alícuotas de 5 ml de solución amortiguadora helada. La unión específica se define como radioligando 25 total unido menos el que está unido en presencia de 1000 nM de SRIF-14 (para hSSTR-1, hSSTR-3, hSSTR-4 o hSSTR 5), ó 1000 nm de DPHE-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ para hSSTR-2.

Los datos específicos de unión se muestran en las Tablas 3A y 3B.

Tabla 3A:

Ejemplo	Ki (nM) HSSTR1 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR2 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR3 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR4 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR5 ± (SEM)*
1	1000**	0,54 (0,04)	155,5 (56,4)	1000	211
2	1000	0,36 (0,25)	125	1000	3 (0,47)
3	1000	0,10 (0,02)	94	1000	3,86 (1,27)
4	1000	9,38 (5,03)	1000	1000	480,9 (96)
6	1000	4,70 (0,17)	781,5 (218,5)	1000	ND
7	1000	1,09 (0,24)	479,5 (366,5)	1000	ND
8	1000	1,83 (0,80)	420,5 (295,5)	1000	ND
9	1000	2,35 (0,72)	892 (108)	1000	ND
10	1000	1,73 (0,90)	235 (83)	1000	ND
11	1000	1,89 (1,17)	1090,5 (537,5)	1000	ND
12	1000	1,23 (0,11)	909,3 (217,8)	1000	ND
13	1000	0,92 (0,11)	510 (128,8)	1000	ND
14	1000	1,20 (0,10)	1000	1000	ND
15	1000	1,03 (0,01)	850 (150)	1000	ND
16	1000	0,75 (0,28)	915,2 (84,8)	1000	ND
17	1000	0,38 (0,02)	576,5 (423,5)	ND	1000
18	1000	0,37 (0,16)	682,5 (317,5)	ND	1000
19	1000	1,78	627	188	433

* SEM = error estandar
** el valor 1000 indica un valor de al menos 1000
ND = sin determinar

Tabla 3B:

Ejemplo	Ki (nM) HSSTR1 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR2 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR3 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR4 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR5 ± (SEM)*
5A'	1000**	2,94 (2,44)	1000	1000	842

* SEM = error estandar
** el valor 1000 indica un valor de al menos 1000
A' = componentes racémicos por determinar

Tabla 3C

Ejemplo	Ki (nM) HSSTR1 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR2 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR3 ± (SEM)*	Ki (nM) h5STR4 ± (SEM)*	Ki (nM) hSSTR5 ± (SEM)*
29	1000**	3,32 (0,67)	ND	ND	ND
30	1000**	3,04 (0,94)	ND	ND	ND
31	1000**	0,27 (90,08)	ND	ND	ND

* SEM = error estandar
** el valor 1000 indica un valor de al menos 1000
ND = sin determinar

Ensayos de crecimiento *in vitro*

5 Para los ensayos de proliferación *in vitro*, se siembran células CHQ-K1 cultivadas o células CHO-K1 que expresan el receptor hSSTR-2, en placas de plástico de 24 pocillos en un medio RPMI 1640 (DMEM) que contiene 10% de suero fetal bovino (SFB) con una densidad aproximada de 104 ml células/pocillo/1,0ml. Los péptidos de ensayo se añaden a la concentración deseada y se mantiene el cultivo (5% CO₂, 37°C, ambiente húmedo) de uno a tres días. Las células se lavaron con un medio RPMI libre de suero con tripsina, se resuspendieron en RPMI 1640 (10% de SFB), y se hizo el recuento con un contador Coulter a una dilución de 1:20.

10 Ensayos de crecimiento *in vivo*

Se les proporcionó a hembras de ratón atípicas inmunológicamente deficientes NCR de 6-8 semanas de edad, agua *ad libitum* (ósmosis inversa, 17 % de Cl), y una dieta estándar para roedores esterilizada en autoclave (NIH31®, 18% de proteína, 5% de grasa, 5% de fibra, 8% de cenizas y 3% de minerales). Los ratones fueron ubicados en microaisladores con un ciclo de luz de 12 horas a 22°C (72 ° F) y de 40% a 60% de humedad.

15 Los tumores para implantar se derivaron de células humanas NCI-H69, se trata de una línea celular tumoral de carcinoma de pulmón de células pequeñas que expresa receptores de somatostatina de tipo 2. Se implantó a los ratones de forma subcutánea en el costado 5×10^6 células NCI-H69 con un volumen igual de Matrigel® Matrix (BD Biosciences, San Jose, CA, EE.UU.), una preparación de membrana basal solubilizada extraída de sarcoma EHS de ratón, un tumor rico en proteínas ECM. 20 Los tumores se monitorizaron inicialmente dos veces a la semana y luego todos los días cuando las neoplasias alcanzaban el tamaño deseado de aproximadamente 100 mm³ (100 mg). Cuando el carcinoma de células pequeñas de pulmón alcanzaba el tamaño deseado según el peso del tumor calculado, los animales se emparejaban en diferentes grupos de tratamiento en el Día 1. El peso del tumor estimado se calculó utilizando la fórmula:

$$\text{Peso del tumor (mg)} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

25

donde w = anchura y l =longitud, ambos medidos en mm, de un carcinoma de pulmón de células pequeñas.

Posteriormente los animales con tumores fueron sometidos a un tratamiento o a ninguno, a tratamiento con un vehículo control (ya sea disolución salina o agua), a tratamiento con un control solo de Camptotecina (7,5 mg / kg) o a tratamiento con un compuesto según las Fórmulas I o II mencionadas anteriormente. Todos los tratamientos se administraron por vía intravenosa. Los resultados de estudios de los tumores *in vivo* se presentan en la Tabla 5 y Figura 1. En otros experimentos, los animales fueron implantados con xenoinjertos humanos derivados de células NCI-H345 (carcinoma pulmonar de células pequeñas humano; véase Figura 2), células A549 (carcinoma de pulmón de células no pequeñas), células MDA-MB-231 (cáncer de mama) y las células K562 (leucemia mieloide crónica humana, véase Figura 3) y posteriormente fueron sometidos a tratamiento con los compuestos de Fórmula I o II y los controles correspondientes tal como se describe en la presente memoria. Como se puede ver en las figuras 2 y 3, el compuesto del Ejemplo 5C suprimió el crecimiento del carcinoma de pulmón de células pequeñas y los xenoinjertos de leucemia mieloide humana crónica en ratones.

Tabla 5A: células NCI-H69

Ejemplo #	Concentración del tratamiento (mg/Kg)	En relación con el tratamiento de camptotecina (7,5mg/Kg)	En relación con el vehículo del tratamiento
1	112 mg/Kg	reducción X9	reducción X16
2	ND	ND	ND
3	ND	ND	ND
4	ND	ND	ND
6	111 mg/Kg	reducción X1,5	reducción X2,5
7	27,75 mg/Kg	reducción X3,5	reducción X8
8	ND	ND	ND
9	ND	ND	ND
10	ND	ND	ND
11	109,8 mg/Kg	aumento X1,5**	aumento X1/3
12	109,2 mg/Kg	reducción X18	reducción X32
13	109,8 mg/Kg	aumento X4	sin variación
14	27,15 mg/Kg	reducción X4	reducción X16
15	109,8 mg/Kg	aumento X2	reducción X2
16	26,5 mg/Kg	aumento X3	sin variación
17	112,2 mg/Kg	aumento X3,5	sin variación
18	55,5 mg/Kg	aumento X3,5	reducción X1

* Reducción aproximada del tamaño del tumor en relación a los tratamientos con camptotecina o vehículo

** Aumento aproximada del tamaño del tumor en relación a los tratamientos con camptotecina o vehículo

Tabla 5B: células NCI-H69

Ejemplo #	Concentración del tratamiento (mg/Kg)	En relación con el tratamiento de camptotecina (7,5mg/Kg)	En relación con el vehículo del tratamiento	Proporción isómeros D/L
5A'	110,4 mg/Kg	reducción X2*	reducción X4	
5B	165 mg/Kg	reducción X5	reducción X20	87,8:13,2
5C	165 mg/Kg	reducción X5	reducción X20	96,8:3,2

* Reducción aproximada del tamaño del tumor en relación a los tratamientos con camptotecina o vehículo

** Aumento aproximada del tamaño del tumor en relación a los tratamientos con camptotecina o vehículo

A' = componentes racémicos por determinar

- 5 Como muestran la FIG. 1 y la Tabla 5B, el Ejemplo 5, indicado anteriormente, redujo el crecimiento de las células tumorales tratadas con NCI-H69.

- 5 Algunos de los compuestos de la presente invención tienen al menos un centro asimétrico. Otros centros asimétricos adicionales pueden estar presentes en la molécula dependiendo de la naturaleza de los diferentes sustituyentes de la molécula. Cada centro asimétrico producirá dos isómeros ópticos y se pretende que todos estos isómeros ópticos, separados, puros o los isómeros ópticos parcialmente purificados, sus mezclas o mezclas de diestereoisómeros, quedan incluidos en el ámbito de la presente invención.
- 10 Los compuestos de la invención en general se pueden administrar en forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tales como sales derivadas de utilizar ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de tales ácidos son clorhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, maleico, succínico, D-tartárico, L-tartárico, malónico, metano sulfónico y similares. Además, determinados compuestos que contienen una función ácida tal como carboxi se puede aislar en forma de sal inorgánica en la que el contra-ión puede ser seleccionado entre sodio, potasio, litio, calcio, magnesio y similares, así como entre bases orgánicas.
- 15 Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar tomando aproximadamente 1 equivalente de un compuesto de la invención y poniéndolo en contacto con aproximadamente un equivalente o más del ácido correspondiente de la sal deseada. La elaboración y aislamiento de la sal resultante es bien conocida por los expertos en la técnica.
- 20 Los compuestos de esta invención pueden ser administrados por vía oral, parenteral (por ejemplo, intraperitoneal por vía intramuscular, inyección intravenosa o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o medios de administración tópica y se pueden formular con vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar formas de dosificación apropiadas para cada vía de administración. En consecuencia, la presente invención se refiere a 25 composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 Las formas sólidas de dosificación para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y granulados. En las formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden 30 comprender también, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de dichos diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, tabletas y pastillas, las formas de dosificación pueden comprender también agentes amortiguadores. Las tabletas y píldoras, además, se pueden preparar con recubrimientos entéricos.
- 35 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, como el agua. Además de dichos diluyentes inertes, las composiciones pueden incluir también coadyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, y edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.
- 40 Las preparaciones para la administración parenteral según la presente invención incluyen soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones o emulsiones. Ejemplos de disolventes no acuosos o vehículos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Tales formas de dosificación también pueden contener aditivos como conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Pueden estar esterilizadas, por ejemplo, por filtración con un filtro para retener bacterias, incorporando agentes esterilizadores en la composición, irradiando las composiciones, mediante calentamiento de las composiciones. También pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que 45 pueden disolverse en agua esterilizada, o en algún otro medio injectable esteril inmediatamente antes de su uso.
- 50 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden contener, además del principio activo, excipientes tales como manteca de cacao o cera para supositorios.
- Las composiciones para administración nasal o sublingual se preparan también con excipientes estándar bien conocidos en la técnica.
- En general, la dosis terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo de las composiciones de esta invención puede variar; sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal se pueda obtener una forma farmacéutica adecuada. La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración, y la duración del tratamiento, los cuales se encuentran dentro del ámbito del conocimiento de un experto en la materia. En general, los niveles de dosificación que se administran a humanos y a otros animales, por ejemplo, mamíferos se encuentran entre 0,0001 y 100 mg/kg de peso corporal al día.
- Los intervalos de dosificación preferidos son entre 0,01 y 10,0 mg/kg de peso corporal. Estas dosis se pueden administrar, por ejemplo, diariamente como dosis única o dividida en dosis múltiples.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> BIOMEASURE INC.

<120> CONJUGADOS DE PÉPTIDOS CITOTÓXICOS

<130> 159P/Yankwich BIO-159.0 PRV

5 <140> EEUU 60/853140

<141> 20/05/2007

<150> EEUU 60/853140

<151> 20/10/2006

10

<160> 20

<170> patentIn version 3.3

15 <210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

<223> derivado de Camptotecina

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (1)..(6)

<223> cíclico

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

30 <222> (2)..(2)

<223> Xaa = 3-yodo-Tyr (3(I)-Tyr)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

35 <222> (3)..(3)

<223> Xaa = D-Trp

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDACIÓN

10 <400> 1

Cys Xaa Xaa Lys Xaa Cys Thr

1 5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> derivado de Camptotecina

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (1)..(7)

<223> cíclica

25 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Trp

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDACIÓN

35 <400> 2

Cys Phe Phe Xaa Lys Thr Cys
1 5

- <210> 3
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Artificial
- <220>
 <223> derivado de Camptotecina
- 10 <220>
 <221> DOMINIO
 <222> (1)..(6)
 <223> cíclica
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Trp
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)
- 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
- 30 <400> 3

Cys Tyr Xaa Lys Xaa Cys Thr
1 5

- <210> 4
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> derivado de Camptotecina

5

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (1)..(1)

10 <223> Xaa = rvAsp, rvGlu, rvArg, rvDap(Z), rvD-Dap(Z), rvcha, rvPhe, rvAgn, rvAbu, rvD-val, rvAla, rvval, rvAnc, rvAhp, todo unido a un resto de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (2)..(2)

15 <223> Xaa = succinil (Suc)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (3)..(6)

20 <223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Doc)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (7)..(7)

25 <223> Xaa = 4-(2-aminoetil)-1-carboximetil-piperazina (Aepa)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (8)..(8)

30 <223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> DOMAIN

<222> (9)..(14)

35 <223> cyclic

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = D-Trp

5 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (13)..(13)

<223> Xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> AMIDACIÓN

15 <400> 4

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Cys Thr
1 5 10 15

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

<223> derivado de Camptotecina

25 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = rvGly (es decir, Gly en orientación inversa) unida a un resto de Camptotecina

30 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = succinil (Suc)

35 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (3)..(6)

<223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Doc)

5 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = 4-(2-aminoetil)-1-carboximetil-piperazina (Aepa)

10 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Nle o ácido 6-aminohexanoico (Ahx)

15 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (13)..(13)

<223> Xaa = beta-Ala

20 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (16)..(16)

<223> Xaa = Nle

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> AMIDACIÓN

30 <400> 5

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Trp Ala Val Xaa His Leu Xaa
 1 5 10 15

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

35 <213> Artificial

- <220>
- <223> derivado de Camptotecina
- 5 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (1)..(1)
- <223> Xaa = rvGly (es decir, Gly en orientación inversa) unido a un resto de Camptotecina
- 10 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (2)..(2) (Suc)
- <223> Xaa = succinil (Suc)
- 15 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (3)..(6)
- <223> Xaa = ácido 8-amino-3, 6-dioxaoctanoico (Doc)
- 20 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (7)..(7)
- <223> Xaa = 4-(2-aminoethyl)-1-carboximetil-piperazina (Aepa)
- 25 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (9)..(9)
- <223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (Gaba)
- 30 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (14)..(14)
- <223> Xaa = beta-Ala
- 35 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (17)..(17)

<223> Xaa = Nle

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> AMIDACIÓN

x<400> 6

xaa xaa xaa xaa xaa xaa xaa Leu xaa Glu Trp Ala Val xaa His Leu
 1 5 10 15

10 xaa

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> derivado de Camptotecina

<220>

20 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = rvGly (es decir, Gly en orientación inversa) unido a un resto de Camptotecina

<220>

25 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = succinil (Suc)

<220>

30 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (3)..(6)

<223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoic (Doc)

<220>

35 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = 4 - (2-aminoetil)-1-carboxi metil-piperazina (Aepa)

<220>

5 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (GabA) o ácido 5-aminopentanoico (Apn)

<220>

10 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = beta-Ala

<220>

15 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (17)..(17)

<223> Xaa = Nle

<220>

20 <221> MOD RES

<222> (17)..(17)

<223> AMIDACIÓN

<400> 7

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Gln Trp Ala Val Xaa His Leu
 1 5 10 15
 Xaa

25 xaa

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

30

<220>

<223> derivado de Camptotecina

<220>

35 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = rvGly (es decir, Gly en orientación inversa) unido a un resto de Camptotecina

<220>

5 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = succinil (Suc)

<220>

10 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (3)..(6)

<223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Doc)

<220>

15 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = D-Ser

<220>

20 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = D-Tyr

<220>

25 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = beta-Ala

<220>

30 <221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (17)..(17)

<223> Xaa = Nle

<220>

35 <221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> AMIDACIÓN

<400> 8

xaa xaa xaa xaa xaa xaa Lys xaa xaa Glu Trp Ala Val xaa His Leu
1 5 10 15
xaa

5 <210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> derivado de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

15 <222> (1)..(1)

<223> Xaa = rvGly (es decir, Gly en orientación inversa) unido a un resto de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

20 <222> (2)..(2)

<223> Xaa = succinil (Suc)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

25 <222> (3)..(6)

<223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Doc)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

30 <222> (8)..(8)

<223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

35 <222> (9)..(9)

<223> Xaa = D-Tyr

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

5 <222> (14)..(14)

<223> Xaa = beta-Ala

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

10 <222> (17)..(17)

<223> Xaa = Nle

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (17)..(17)

<223> AMIDACIÓN

<400> 9

xaa xaa xaa xaa xaa xaa Arg xaa xaa Glu Trp Ala Val xaa His Leu
1 5 10 15
xaa

20 <210> 10

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

25 <220>

<223> derivado de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

30 <222> (1)..(1) (es decir, Gly en orientación inversa) unido a <223> = Xaa rvGly (es decir, Gly en orientación inversa) unido a un resto de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

35 <222> (2)..(2)

<223> Xaa = succinil (Suc)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

5 <222> (3)..(6)

<223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoic (Doc)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

10 <222> (7)..(7)

<223> Xaa = 4 - (2-aminoetil)-1-carboxi metil-piperazina (Aepa)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

15 <222> (8)..(8)

<223> Xaa = ácido 4-aminobutírico (GABA) o ausente

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

20 <222> (9)..(9)

<223> Xaa = D-ser

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

25 <222> (10)..(10)

<223> Xaa = D-Tyr

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

30 <222> (15)..(15)

<223> Xaa = beta-Ala

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

35 <222> (18)..(18)

<223> Xaa = Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

5 <223> AMIDACIÓN

<400> 10

Xaa Gln Trp Ala Val xaa His
1 5 10 15

Leu Xaa

10 <210> 11

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

15 <220>

<223> derivado de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

20 <222> (1)..(1)

<223> Xaa = rvGly (es decir, Gly en orientación inversa) unido a un resto de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

25 <222> (2)..(2)

<223> Xaa = glutaril (Glut)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

30 <222> (3)..(8)

<223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Doc)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

35 <222> (10)..(10)

<223> Xaa = D-Tyr

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

5 <222> (11)..(11)

<223> Xaa = D-Tyr

<220>

<221> DOMINIO

10 <222> (12)..(17)

<223> cíclica

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

15 <222> (13)..(13)

<223> Xaa = 3-yodo-Tyr (3-(I)-Tyr)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

20 <222> (14)..(14)

<223> Xaa = D-Trp

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

25 <222> (16)..(16)

<223> Xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (18)..(18)

<223> AMIDACIÓN

<400> 11

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Lys Xaa

1 .
Cys Thr

5

10

15

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> derivado de Camptotecina

<220>

10 <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = rvGly (es decir, Gly en orientación inversa) unido a un resto de Camptotecina

<220>

15 <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = glutaril (Glut)

<220>

20 <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (3)..(6)

<223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Doc)

<220>

25 <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = D-Tyr

<220>

30 <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = D-Tyr

<220>

35 <221> DOMINIO

<222> (10)..(15)

<223> cíclica

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

5 <222> (11)..(11)

<223> Xaa = 3-yodo-Tyr (3-(I)Tyr)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

10 <222> (12)..(12)

<223> Xaa = D-Trp

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

15 <222> (14)..(14)

<223> Xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (16)..(16)

<223> AMIDACIÓN

<400> 12

x a a x a a x a a x a a x a a L y s x a a x a a C y s x a a x a a L y s x a a C y s T h r
1 5 10 15

25 <210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

30 <220>

<223> derivado de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

35 <222> (1)..(1)

<223> Xaa = rvGly (es decir, Gly en orientación inversa) unido a un resto de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

5 <222> (2)..(2)

<223> Xaa = glutaril (Glut)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

10 <222> (3)..(6)

<223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Doc)

<220>

<221> MIST_FEATURE

15 <222> (8)..(8)

<223> Xaa = D-Tyr

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

20 <222> (9)..(9)

<223> Xaa = D-Tyr

<220>

<221> DOMINIO

25 <222> (10)..(16)

<223> cíclica

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

30 <222> (13)..(13)

<223> Xaa = D-Trp

<220>

<221> MOD_RES

35 <222> (16)..(16)

<223> AMIDACIÓN

<400> 13

xaa xaa xaa xaa xaa xaa Lys xaa xaa Cys Phe Phe xaa Lys Thr Cys
 1 5 10 15

<210> 14

5 <211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> derivado de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (1)..(1)

15 <223> Xaa = glutaril (Glut) unido a un resto de Camptotecina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (2)..(5)

20 <223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Doc)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (6)..(6)

25 <223> Xaa = 4-(2-aminoetil)-1-carboximetil-piperazina (Aepa)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (7)..(7)

30 <223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> DOMINIO

<222> (8) .. (13)

35 <223> cíclica

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (10)..(10)
- 5 <223> Xaa = D-Trp
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (12)..(12)
- 10 <223> Xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (14)..(14)
- 15 <223> AMIDACIÓN
- <400> 14
- xaa xaa xaa xaa xaa xaa xaa Cys Tyr xaa Lys Xaa Cys Thr**
 1 5 10
- <210> 15 -
- 20 <211> 15
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- 25 <223> derivado de Camptotecina
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (1)..(1)
- 30 <223> Xaa = rvGly (es decir, Gly en orientación inversa) unido a un resto CamptotecinaSN38
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (2)..(2)
- 35 <223> Xaa = succinil (Suc)

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (3)..(6)
- 5 <223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Doc)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (7)..(7)
- 10 <223> Xaa = 4-(2-aminoetil)-1-carboximetil-piperazina (Aepa)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (8)..(8)
- 15 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
- <221> DOMINIO
- <222> (9)..(14)
- 20 <223> cíclica
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (11)..(11)
- 25 <223> Xaa = D-Trp
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
- <222> (13)..(13)
- 30 <223> Xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (15)..(15)
- 35 <223> AMIDACIÓN

<400> 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Cys Thr
1 5 10 15

<210> 16

<211> 13

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> derivado de Camptotecina

10

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (1)..(4)

<223> Xaa = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (Doc)

15

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = 4-(2-aminoetil)-1-carboximetil-piperazina (Aepa)

20

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (6)..(6)

<223> Xaa = D-Phe

25

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Cys tritilo (cys(Trt))

30

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Tyr, terc-butílico (Tyr(tBu))

35

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = D-Trp terc-butiloxicarbonilo (D-Trp(Boc))

5

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = Lys terc-butiloxicarbonilo (Lys(Boc))

10

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (11)..(11) .

<223> Xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)

15

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (12)..(12)

<223> Xaa = Cys tritilo (Cys(Trt))

20

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (13)..(13)

<223> Xaa = Thr terc-butílico (Thr(tBu)) unido la resina de Rink Amida MBHA (es decir, resina de 4-metilbenzhidrilamina)

25

<400> 16

Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 17

30 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

35 <223> derivado de Camptotecina

<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Phe

5

<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Cys tritilo (Cys(Trt))

10

<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Tyr terc- butílico (Tyr(tBu))

15

<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = D-Trp terc-butiloxicarbonilo (D-Trp(Boc))

20

<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Lys terc-butiloxicarbonilo (Lys(Boc))

25

<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)

30

<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = cys tritilo (Cys(Trt))

35

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Thr terc-butílico (Thr (tBu) unido la resina de Rink Amida MBHA (es decir, resina de 4-metilbenzidrilamina)

5

<400> 17

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 _____ 5

<210> 18

<211> 8

10 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> derivado de Camptotecina

15

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = D-Phe unido a [125I]-[4-(2-hidroxietil)]-1-piperazinilacetilo

20

<220>

<221> DOMINO

<222> (2)..(7)

<223> cíclica

25

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Trp

30

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA

<222> (6)..(6)

<223> Xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

5 <400> 18

Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Cys Thr
1 5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> derivado de Camptotecina

15 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = D-Phe marcado con [125I]

20 <220>

<221> DOMINIO

<222> (2)..(7)

<223> cíclica

25 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELANEA

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Trp

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

35 <400> 19

xaa Cys Tyr xaa Lys val Cys Thr
1 5

- <210> 20
<211> 8
<212> PRT
5 <213> artificial
- <220>
<223> derivado de Camptotecina
- 10 <220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Phe
- 15 <220>
<221> DOMINIO
<222> (2)..(7)
<223> cíclica
- 20 <220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = D-Trp
- 25 <220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELLANEA
<222> (6)..(6)
<223> xaa = ácido alfa-aminobutírico (Abu)
- 30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDACIÓN
- 35 <400> 20

Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Cys Thr
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (IA):



donde:

- 5 A es Camptotecina o un derivado de la misma;
 B es, rvAhp, rvAla, rvAnc, rvApn, rvArg, rvAsp, rvCha, rvDap (Z), rvGlu o rvPhe;
 C es D¹-D²-D³-D⁴ en el que
 D¹ es glutarilo, succinilo o está ausente;
 D² es (Doc)m donde m es, independientemente cada vez que aparece, 4, 5 o 6 o [Peg]x, donde x es, independientemente cada vez que aparece, 0- 100;
 10 D³ es (Aepa)_n, donde n es, independientemente cada vez que aparece, 0 ó 1, y
 D⁴ es D-Phe o Lys-D-Tyr-D-Tyr,
 E es un análogo de somatostatina de fórmula

$$\text{c} (\text{Cys-A}^2\text{-A}^3\text{-D-Trp-Lys-Cys-A}^6)\text{-A}^8\text{-R}$$
- 15 donde
 A² es Phe o está ausente;
 A³ es Phe, 3-(I)Tyr o Tyr,
 A⁶ es Abu, Thr o está ausente;
 A⁸ es Thr o está ausente; y
 20 R es NH₂ u OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la Fórmula (IB):



- 25 donde:
 A es Camptotecina o un derivado de la misma;
 B es, rvD-Ala, rvD-Arg, rvD-Asp, rvD-Cha, rvD-Dap(Z), rvD-Glu o rvD-Phe;
 C es D¹-D²-D³-D⁴ en el que
 D¹ es glutarilo, succinilo o está ausente;
 30 D² es (Doc)m donde m es, independientemente cada vez que aparece, 4, 5 o 6 o [Peg]x, donde x es, independientemente cada vez que aparece, 0- 100;
 D³ es (Aepa)_n, donde n es, independientemente cada vez que aparece, 0 ó 1, y
 D⁴ es D-Phe o Lys-D-Tyr-D-Tyr,
 E es un análogo de somatostatina de fórmula
 35

$$\text{c} (\text{Cys-A}^2\text{-A}^3\text{-D-Trp-Lys-Cys-A}^6)\text{-A}^8\text{-R}$$

 donde
 A² es Phe o está ausente

A³ es Phe, 3-(I)Tyr o Tyr,

A⁶ es Abu, Thr o está ausente

A⁸ es Thr o está ausente, y

R es NH₂ u OH;

5

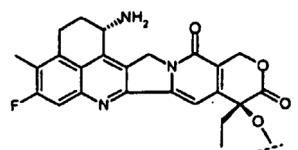
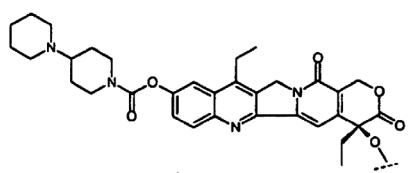
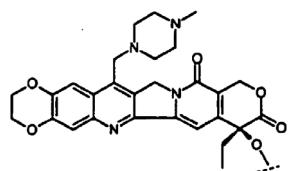
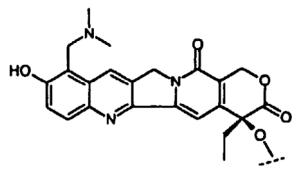
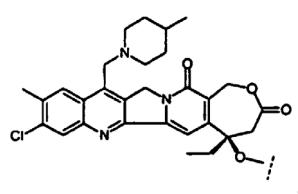
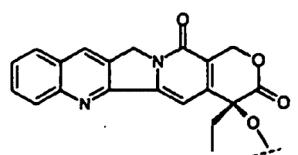
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una mezcla que comprende Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4) y Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

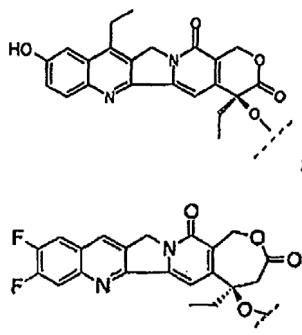
10 4. Una mezcla que comprende Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(DOC)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4) y Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 donde dicho derivado de Camptotecina se selecciona del grupo que consiste en:

15



20



donde la línea discontinua "----" indica el punto de unión del derivado de Camptotecina a B-C-E; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el análogo de somatostatina se selecciona del grupo que consiste en c(Cys-3-(I)Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 2), c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO. 3) y c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 Camptotecina-rvAsp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvGlu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvArg-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvDap (Z)-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvCha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);
- 15 Camptotecina-rvPhe-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvAcp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvAla-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr -NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvAnc-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-ciclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
 Camptotecina-rvAhp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-ciclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys) -Thr-NH₂ (SEQ ID NO: 4);
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto según la reivindicación 2, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- Camptotecina-rvD-Asp-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4);
 Camptotecina-rvD-Glu-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4);
 Camptotecina-rvD-Arg-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4);
- 25 Camptotecina-rvD-Dap(Z)-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4);
 Camptotecina-rvD-Cha-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4);
 Camptotecina-rvD-Phe-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4);
 Camptotecina-rvD-Ala-Suc-(Doc)4-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4);
 Camptotecina-rvDAsp-Suc-(Peg3)₃-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4);
- 30 Camptotecina-rvDAsp-Suc-Pegu-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4); or
 Camptotecina-rvDGluc-Suc-(Doc)₄-Aepa-DPhe-c(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ (SEQ ID NO. 4);
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las

reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmaceútica según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento o estado de un sujeto necesitado, donde dicha enfermedad o estado se caracteriza por una proliferación no deseada de células que expresan uno o mas receptores de somatostatina.

5 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmaceútica según la reivindicación 9, para uso en la reducción del tamaño de un tumor de un sujeto necesitado.

10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmaceútica según la reivindicación 9, para uso en la inhibición de la proliferación no deseada de células tumorales de un sujeto necesitado.

15 13. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmaceútica según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde dicha enfermedad o estado es un tipo de cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en tumores neuroendocrinos, fibrosis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de epidermis, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer hematopoyético, tumores de la médula adrenal, feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma, tumores gastroenteropancreáticos, glucagonoma, tumores secretores de péptido vasoactivo intestinal, tumores no funcionales GEP, paraganglioma, adenoma hipofisario, astrocitomas, tumores de hueso benignos y malignos, carcinoma diferenciado de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma de tiroides de células de Hürthle), meningioma, y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Figura 1

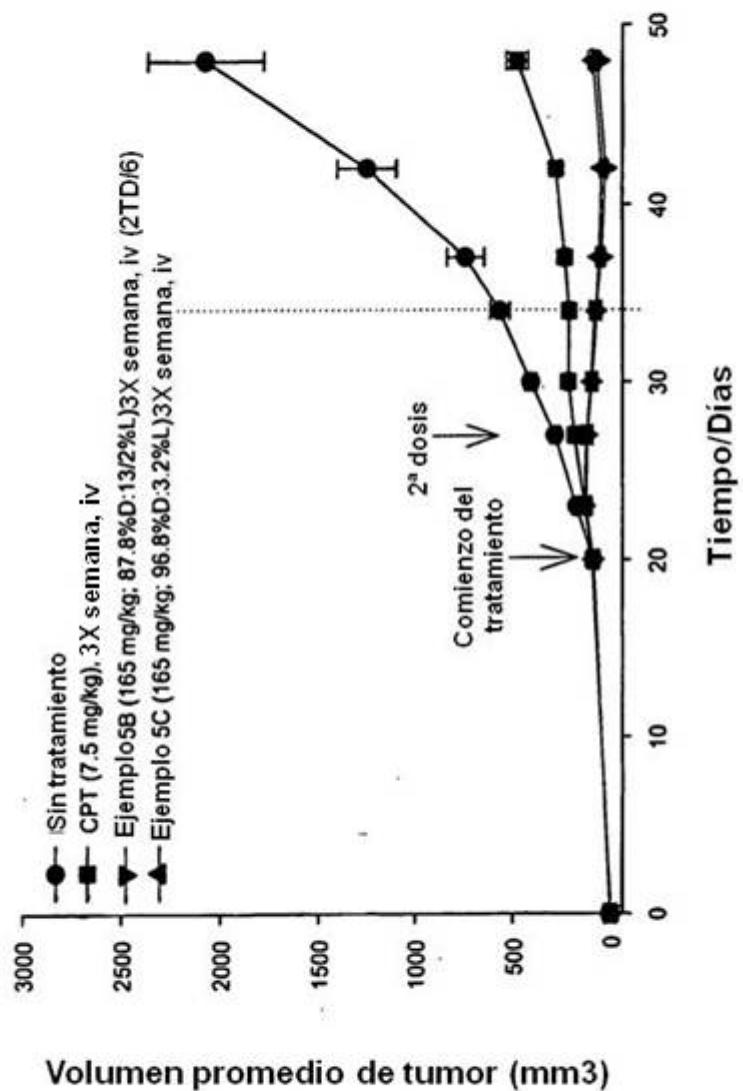


Figura 2

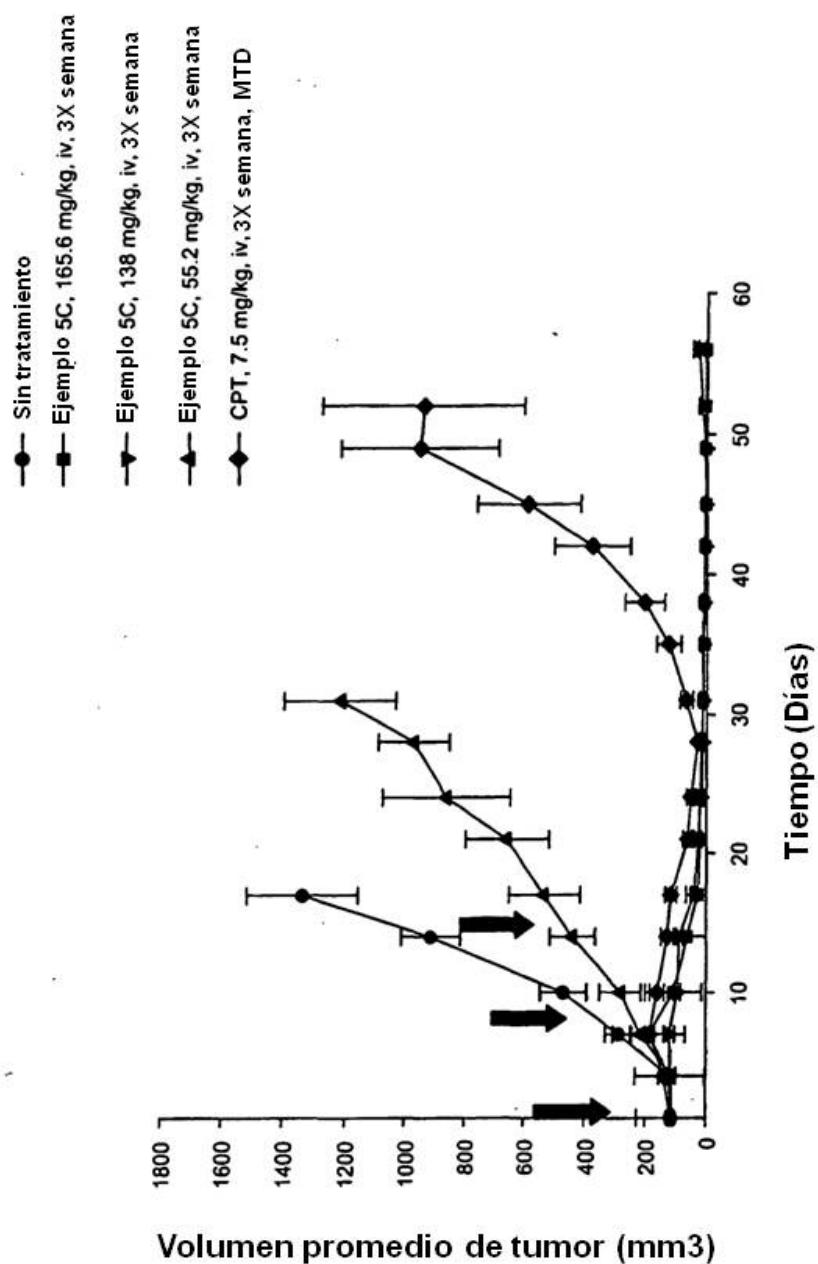


Figura 3