

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 819**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06830600 .0**
96 Fecha de presentación: **13.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1962850**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Tratamiento de tumores resistentes a fármacos**

30 Prioridad:
21.12.2005 EP 05027997

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.06.2012

73 Titular/es:
**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A.
VIALE SHAKESPEARE 47
00144 ROMA, IT**

72 Inventor/es:
**PISANO, Claudio y
VESCI, Loredana**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 382 819 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

Tratamiento de tumores resistentes a fármacos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere al uso de una subclase de derivados de camptotecina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores resistentes a fármacos y/o para la administración a pacientes que muestran polimorfismos en el gen que codifica la ADN topoisomerasa I.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Los derivados de camptotecina son inhibidores de la ADN topoisomerasa I que han surgido como una clase prominente de agentes anticancerosos. Junto con los taxanos, los inhibidores de la topoisomerasa I son presumiblemente la clase nueva más importante de fármacos anticancerosos introducida en la práctica clínica. Los estudios pre-clínicos han demostrado una actividad significativa *in vitro* e *in vivo* de los inhibidores de la topoisomerasa I, tales como camptotecina y sus derivados, en un amplio rango de tumores. Los resultados de los ensayos clínicos fueron prometedores, como se muestra por el registro de dos inhibidores de la topoisomerasa, topotecán e irinotecán (también conocido como CPT-11), en muchos países europeos y en los Estados Unidos, para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario y colorrectal, respectivamente. Otros derivados están actualmente en diferentes estadios de desarrollo clínico. WO 15 97/31003 A se refiere a derivados de camptotecina y a su uso como ingredientes activos para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento de tumores.

20 En la solicitud de patente EP1044977 y en J. Med. Chem. 2001. 44, 3264-3274, se describen derivados de camptotecina que presentan una alquiloxima O-sustituída en la posición 7 y que están dotados de una actividad antitumoral superior a la del compuesto de referencia topotecán. Además, estos derivados de camptotecina que presentan un grupo imino en la posición 7, también muestran un índice terapéutico mejorado. Entre estos compuestos se mostró que una de las moléculas preferidas era 7-t-butoxiiminometilcamptotecina (CPT 184, también conocida como ST1481 o gimatecán).

25 La propiedad principal de los análogos de camptotecina es su actividad frente a la ADN topoisomerasa I, pero más allá de esta similitud los compuestos se diferencian ampliamente en términos de actividad antitumoral, farmacología y metabolismo. A pesar de la buena tolerabilidad y eficacia de las camptotecinas en los modelos animales, su bajo índice terapéutico todavía permanece como una inconveniente importante para su uso clínico, junto con la reversibilidad de la interacción de fármacos en el complejo ternario (fármaco-enzima-ADN) y la inestabilidad del anillo lactona, que descarta su eficacia frente a tumores de crecimiento lento. Por último, los modelos experimentales han mostrado que la actividad antitumoral de la camptotecina dependen fuertemente del esquema de administración del fármaco, de hecho requiere bien un esquema prolongado de administración a dosis bajas o esquemas de dosificación frecuentes intermitentes. 30

Aunque se han desarrollado nuevos fármacos anticancerosos y consecuentemente algunas malignidades pueden curarse actualmente, la resistencia a fármacos en las quimioterapias, incluyendo los derivados de camptotecina, es una limitación principal para la terapia en varios tumores humanos y todavía existen numerosos casos primarios y recurrentes refractarios. La ADN topoisomerasa I se ha investigado recientemente para definir el mecanismo en 35 resistencia de nuevas o adquirida a Topotecán o CPT-11 y se han identificado varias mutaciones que influyen en la resistencia a los derivados de camptotecina en varias regiones de la topoisomerasa I humana (Benedetti et al. 1993. Cancer Res 53. 4343; Fiorani et al. J Biol Chem. 2003; Oct 31; 278(44): 43268-75; Chrencik et al. 2004; JMB 339, 773-784).

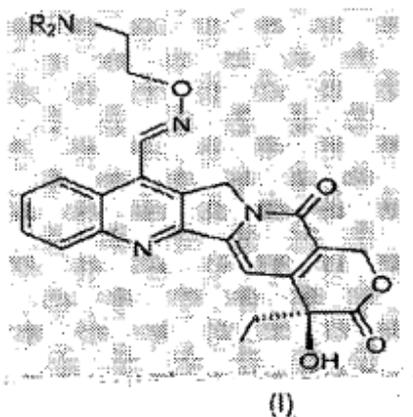
40 Además, las mutaciones en la topoisomerasa I que ocurrieron con CPT-11 en pacientes con NSCLC sugirieron que el desarrollo de la resistencia a irinotecán en algunos pacientes puede implicar mutación en la topoisomerasa I (Tsurutani et al. 2002 Lung cancer 35. 299-304).

Aunque la significancia de las mutaciones de la topoisomerasa I en la resistencia a CPT necesita investigarse más, se considera de gran interés clínico tener un derivado de camptotecina que, además de su típico perfil farmacológico, muestre una actividad en la topoisomerasa I mutada.

45 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Usando topoisomerasa I de tipo salvaje y dos topoisomerasas I mutadas humanas, que confieren resistencia a los derivados de camptotecina (es decir, camptotecina, topotecán, SN-38), hemos descubierto sorprendentemente que algunos derivados de camptotecina (véanse los resultados para ST1968 y ST1969) son capaces de inhibir la Topoisomerasa I de tipo salvaje así como las topoisomerasas I mutadas humanas.

50 Por lo tanto, el principal objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de Fórmula I,



en el que R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores resistentes a fármacos y/o para la administración a pacientes que padecen cáncer asociado con un polimorfismo en el gen que codifica la ADN topoisomerasa I.

- 5 Dichos polimorfismos en el gen que codifica la ADN topoisomerasa I pueden ser nativos o pueden desarrollarse en algunos pacientes después del tratamiento farmacéutico, por ejemplo después del tratamiento con camptotecinas.

Los compuestos de Fórmula (I) también comprenden tautómeros, isómeros geométricos, formas ópticamente activas como formas enantiómeras, diastereómeras y racematos, así como sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I).

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de la Fórmula (I) son sales de adición a ácidos formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como sales hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógeno fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato y para-toluenosulfonato.

Preferiblemente, R es hidrógeno o metilo.

- 15 Los compuestos preferidos de Fórmula (I) son:

7-(2-amino)etoxiiminometilcamptotecina, (ST1968, también conocido como CPT188) y 7-(2-dimetilamino)etoxiiminometilcamptotecina, (ST1969).

- 20 La patología tumoral resistente a fármacos que puede tratarse según la presente invención se selecciona del grupo que consiste en sarcoma, carcinoma de ovario, particularmente carcinoma de próstata, tumor de hueso carcinoide, tumor neuroendocrino, leucemia linfoide, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide, leucemia monocítica, leucemia megacarioblástica y enfermedad de Hodgkin.

- 25 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los métodos y procedimientos generales siguientes. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc), también pueden usarse otras condiciones experimentales, a no ser que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica por procedimientos de optimización rutinarios. Se hace una referencia específica a los métodos descritos en la solicitud de patente EP1044977 y en J. Med. Chem. 2001. 44, 3264-3274.

- 30 Por lo tanto, un paciente que padece una patología tumoral, que se ha demostrado que es resistente al tratamiento con fármacos antitumorales recetados comúnmente, tales como camptotecinas (por ejemplo, irinotecán, topotecán, gimitecán), complejos de platino (por ejemplo, carboplatino) o taxanos (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel) puede tratarse con éxito con un compuesto de Fórmula (I).

- 35 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a una cantidad de un agente terapéutico necesaria para tratar, mejorar una enfermedad o afección diana o para presentar un efecto terapéutico detectable.

Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente bien en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o en modelos animales, habitualmente ratones o ratas.

5 El modelo animal también puede usarse para determinar el intervalo de concentración apropiado y la ruta de administración. Dicha información puede usarse para determinar las dosis y rutas útiles para la administración a seres humanos.

10 La cantidad eficaz precisa para un sujeto humano dependerá de la gravedad del estado patológico, salud general del sujeto, edad, peso y sexo del sujeto, dieta, tiempo y frecuencia de la administración, combinación o combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción y tolerancia/respuesta a la terapia. Esta cantidad puede determinarse por experimentación rutinaria y está dentro del criterio del médico. Generalmente, una dosis eficaz será de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente 0,05 mg/kg a 50 mg/kg. Las composiciones pueden administrarse individualmente a un paciente o pueden administrarse en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas.

15 El medicamento también puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración de un agente terapéutico. Dichos vehículos incluyen anticuerpos y otros polipéptidos, genes y otros agentes terapéuticos tales como liposomas, siempre que el vehículo no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición y que puedan administrarse sin toxicidad excesiva.

Los vehículos adecuados pueden ser macromoléculas grandes, que se metabolizan lentamente tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos y partículas virales inactivas.

20 Una discusión minuciosa de los vehículos farmacéuticamente aceptables está disponible en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N.J. 1991).

25 Los vehículos farmacéuticamente aceptables en las composiciones terapéuticas pueden contener adicionalmente líquidos tales como agua, disolución salina, glicerol y etanol. Además, en dichas composiciones pueden estar presentes sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias tamponadoras de pH, y semejantes. Dichos vehículos permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen como comprimidos, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones de sólidos, suspensiones y semejantes, para la ingestión por el paciente.

Una vez formuladas, las composiciones de la invención pueden administrarse directamente al sujeto. Los sujetos que se van a tratar pueden ser animales; en particular, pueden tratarse sujetos humanos.

30 El medicamento de esta invención puede administrarse por varias rutas incluyendo, pero no limitadas a, aplicaciones oral, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica o transcutánea, medios subcutáneos, intraperitoneales, intranasales, entéricos, tópicos, sublinguales, intravaginales, rectales o localmente en el tejido enfermo después de una operación quirúrgica.

El tratamiento de dosificación puede ser un esquema de una única dosis o un esquema de múltiples dosis.

La invención se ilustrará ahora con más detalle mediante Ejemplos y Figuras no limitantes.

35 DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

40 La Figura 1 muestra el efecto *in vivo* de algunos derivados de camptotecina en la ADN topoisomerasa I humana de tipo salvaje o mutante expresada en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Los cultivos de las células de levadura transformadas con YcpGal1hTOP1(WT), YcpGal1htop1K720E e YcpGal1 (vector vacío) se diluyeron de manera seriada (dilución de 10 veces de izquierda a derecha) y se repartieron en placas de agar mínimo sin uracilo que contienen 2% galactosa y 45 μ M de camptotecina, ST1481, ST1968, ST1969, ST1600 y ST1976.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Efecto *in vivo* de algunos derivados de camptotecina en la ADN topoisomerasa I humana de tipo salvaje o mutante expresada en *Saccharomyces cerevisiae*.

45 Métodos

La cepa de *Saccharomyces cerevisiae* usada para clonar la topoisomerasa I humana de tipo salvaje (hTOP1) y la topoisomerasa I mutada fue: EKY2 (MAT α , ura3-52, his3 Δ 200, leu 2 Δ 1, trp1 Δ α 63, top1::TPR1) como describen Bjornsti et al 1989 (Cancer Res. 49, 6318-6323). Los plásmidos usados para transformar las levaduras que portan la

Topoisomerasa I humana de longitud completa de tipo salvaje (YcGal1hTOP1) se describieron por Bjornsti et al 1989 (Cancer Res. 49, 6318-6323) y la Topoisomerasa I mutada YcGal1htop1K720E se generó por mutagénesis dirigida por oligonucleótido usando un método descrito por Fiorani et al. 1998 (J. Biol. Chem. 14, 8425-8433): En ambos plásmidos la expresión de la Topoisomerasa estaba bajo el control de un promotor inducible por galactosa de la levadura GAL1.

Antes de transformar las células de levadura con ADN (método del acetato de litio), la levadura se creció en medio sólido. Se sembró en estrías en placas de 90 mm que contienen medio sólido estéril (YPDA) (10 g de levadura, 20 g de peptona, 20 g de dextrosa, 0,7 g de adenina, 20 g de glucosa, 20 g de agar por litro). Las colonias se crecieron después 48 h a 30°C. Un día antes de la transformación, una única colonia de levadura de la cepa que se va a transformar se inoculó en 5 ml de YPDA líquido estéril (el medio mencionado anteriormente sin agar). La colonia se creció hasta la saturación toda la noche con agitación a 30°C. El día después, se diluyeron 5 ml de cultivo saturado en 100 ml de medio YPDA líquido y se crecieron a 30°C para alcanzar una densidad óptica de 1,0 a 600 nm. Las células se centrifugaron durante 5 min a 4.000 x g a temperatura ambiente y el sedimento se resuspendió en 25 ml de una disolución (T/E) que contiene 10 mM Tris-EDTA pH 7,5, 1 mM EDTA y 100 mM acetato de litio. La suspensión de levaduras se centrifugó durante 5 min a 4.000 x g a temperatura ambiente. El sedimento se resuspendió en una disolución fresca descrita anteriormente (aproximadamente 500 µl) para obtener 2x10⁹ células/ml. Para tener la transformación, se mezclaron 200 µg de vehículo de ADN con 1 µg de ADN transformante y 200 µl de células de levadura en un eppendorf. Posteriormente, se añadieron 1,2 ml de una disolución TE/acetato de litio que contiene 40% PEG y la suspensión de levaduras se mantuvo con agitación durante 30 min a 30°C. Se realizó un choque con calor manteniendo la suspensión de levaduras a 42°C durante 15 min. Posteriormente, se centrifugó 5 seg a temperatura ambiente. Las levaduras se resuspendieron en tampón TE y se extendieron en medio CM dropout (mínimo completo) en placas. CM se preparó previamente con 1,3 g de polvo dropout que contiene diferentes aminoácidos sin uracilo, 1,7 g de base de nitrógeno de levaduras sin aminoácidos ni sulfato de amonio, 5 g de sulfato de amonio, 20 g de glucosa y 20 g de agar por litro). Las placas se incubaron a 30°C hasta que aparecieron los transformantes.

Para realizar el ensayo de la gota *in vivo*, los transformantes se inocularon en 5 ml de medio CM líquido estéril y se crecieron toda la noche con agitación a 30°C. El día después, se hizo una dilución de las colonias de levadura para alcanzar una densidad óptica a 600 nm de 0,3. Empezando a partir de esta primera dilución, se realizaron otras diluciones seriadas (1:10, 1:100, 1:1.000) en placas de 96 pocillos. Se pusieron 5 µl de cada dilución en placas de 90 mm que contienen medio CM sólido. Para las muestras control, se añadió 2% de glucosa ó 2% de galactosa; para las muestras tratadas con los derivados de camptotecina, se añadieron 2% de galactosa y los fármacos a una concentración de 45 µM. Las colonias de levadura se incubaron a 30°C durante 48-72 h y se analizaron macroscópicamente.

Resultados

La actividad de los derivados de camptotecina se evaluó en la viabilidad de las células de levadura transformadas con ADN topoisomerasa I humana de tipo salvaje (YcGal1hTOP1) o ADN topoisomerasa I humana mutante YcGal1htop1K720E en términos de número de colonias de levadura que crecían en el agar. Se mostró que ST1968, ST1969, ST1481 (gimatecán), ST1600 (7-[2-(4-morfolinil)etoxi]iminometilcamptotecina) y ST1976 (7-(4-amino)benciloxiiminometilcamptotecina) y la camptotecina (CPT) inhibían el crecimiento de las levaduras transformadas con la ADN topoisomerasa I de tipo salvaje (Figura 1). Sorprendentemente, sólo ST1968 y ST1969 fueron capaces de inhibir el crecimiento del mutante transformado YcGal1htop1K720E (véase la Figura 1).

Los cultivos de las células de levadura transformadas con YcGal1hTOP1(WT), YcGal1htop1K720E e YcGal1 (vector vacío) se diluyeron de manera seriada (dilución de 10 veces de izquierda a derecha) y se repartieron en placas de agar mínimo sin uracilo que contienen 2% de galactosa y 45 µM de camptotecina, ST1481, ST1968, ST1969, ST1600 y ST1976.

Ejemplo 2

Actividad antitumoral *in vivo* en modelos de xenoinjerto de tumor resistente a fármacos

ST1968 mostró un amplio espectro de eficacia frente a diferentes modelos de tumor de xenoinjerto resistentes. Usando un programa de dosificación q4d repetido durante 3-5 dosis, ST1968 se comparó con irinotecán u otros agentes quimioterapéuticos conocidos frente a diferentes modelos de tumor humano (Tabla 2), incluyendo carcinoma de ovario resistente a múltiples fármacos A2780/ADR que sobreexpresa la glicoproteína Pgp, carcinoma de ovario resistente a platino A2780/DDP y carcinoma de próstata resistente a camptotecina DU145RC1 que se había seleccionado previamente por exposición continua del parental sensible DU145 a 9-nitro-camptotecina (Urasaki Y et al., 2001, *Cancer Res* 61, 1964-9). En esta línea celular tumoral seleccionada, se encontró una mutación en la Topoisomerasa I que cambia el codón de la arginina 364 a histidina (R364H). La mutación puntual 364H estaba localizada en el núcleo altamente conservado, una región de la Topoisomerasa I en los residuos de aminoácidos de la Topoisomerasa I 361-364

crítica para la resistencia a camptotecina. Además, este sitio de mutación está cerca de la tirosina catalítica. La resistencia de la Topoisomerasa I/R364H se puede atribuir probablemente a la pérdida de un enlace de H crítico entre R364 y el resto del anillo de lactona E de la camptotecina.

Métodos

5 Se inyectaron s.c. células tumorales que crecen exponencialmente a ratones atímicos desnudos. El número de células tumorales se eligió previamente por una curva de crecimiento. Los ratones se estabularon en jaulas de makrolon (33,2 x 15 x 13 cm) con alimentador con cubierta de acero inoxidable y lechos de maíz esterilizados y sin polvo. Los animales se estabularon bajo un ciclo de luz-oscuridad, manteniendo la temperatura y humedad constantes. Los parámetros de las habitaciones de los animales se evaluaron como sigue: temperatura $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, humedad relativa $55\pm 10\%$,
10 aproximadamente 15-20 cambios de aire filtrado/hora y ciclo circadiano de 12 horas de luz artificial (7 a.m., 7 p.m.). A petición, las condiciones medioambientales se monitorizaron y los datos se retienen en Animal Housing Archives. El agua de bebida se suministró ad libitum. Se ofreció a cada ratón diariamente una dieta completa de pienso (GLP 4RF21, Mucedola) a lo largo del estudio. Los certificados analíticos del alimento y agua de los animales se retienen en instalaciones de Sigma-Tau. Todos los animales se pesaron antes de empezar el experimento y se subdividieron en los
15 diferentes grupos de dosificación. Cada jaula se identificó con una etiqueta de papel que indicaba: número de jaula, grupo, fecha de la inyección del tumor, fecha del inicio del tratamiento, nombre del parámetro de ensayo, dosis y ruta de administración, fecha del sacrificio.

El crecimiento tumoral se siguió mediante medidas bisemanales de los diámetros tumorales con un calibrador Vernier. El volumen tumoral (TV, mm^3) se calculó como: $[\text{longitud (mm)} \times \text{anchura (mm}^2)]/2$, en el que la anchura y la longitud son el diámetro más corto y más largo de cada tumor, respectivamente.
20

La eficacia del tratamiento del fármaco se evaluó como: a) Inhibición del volumen tumoral (TVI%) en ratones tratados frente a control, calculado como: $100 - [(\text{volumen tumoral medio de los animales tratados} / \text{volumen tumoral medio de los animales control}) \times 100]$; b) LCK (\log_{10} de la muerte celular) calculado con la fórmula $\text{LCK} = (T - C) / 3,32 \times \text{DT}$, en la que T y C son los tiempos medios (días) requeridos para que el tumor tratado (T) y control (C), respectivamente, alcance 1.000 mm^3 y DT es el tiempo de duplicación de los tumores control; significando CR sin evidencia de tumor que dura durante al menos 10 días.
25

La toxicidad de los tratamiento con el fármaco se determinó como: porcentaje de pérdida de peso corporal (%BWL máx) = $100 - (\text{BW}_{\text{día } x} \text{ medio} / \text{BW}_{\text{día } -1} \text{ medio}) \times 100$, en la que BW_x es el BW medio en el día de pérdida máxima durante el tratamiento y BW_{-1} es el BW medio en el 1^{er} día de tratamiento.
30

Resultados

La eficacia de ST1968 en términos de inhibición del volumen tumoral (TVI%) o log de muerte celular (LCK) o respuesta completa (CR) frente a tres modelos diferentes de xenoinjerto de tumor resistentes se mejoró sustancialmente comparado con irinotecán o topotecán o agentes quimioterapéuticos tales como paclitaxel y carboplatino (véase la Tabla 2). En particular, ST1968 mostró un efecto antitumoral mayor en términos de número de respuestas completas al menos
35 10 días después del último tratamiento. Además, ST1968 reveló una persistencia de acción mayor en el crecimiento tumoral después de la finalización del tratamiento, ya que LCK fue mayor que el encontrado con los demás fármacos.

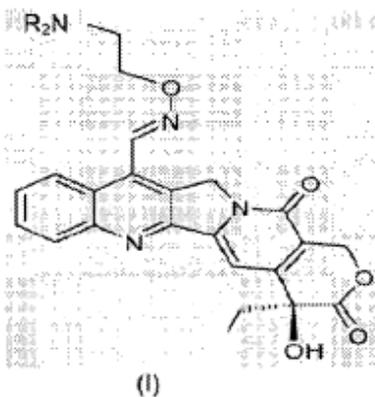
Sorprendentemente, la eficacia de ST1968 en términos de inhibición del volumen tumoral (TVI%) o log de muerte celular (LCK) frente a la Topoisomerasa I mutada DU145RC.1 se incrementó respecto a la observada frente al carcinoma de próstata sensible DU145.
40

Tabla 2. Actividad antitumoral de ST1968 en modelos de xenoinjerto de tumores humanos resistentes

Tumor	Línea	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Método de administ.	Resultados		
					TVI%	LCK	CR
Ca. Ovario	A2780/ADR	ST1968	30	q4dx4	100	1,9	8/8
		ST1968	15	q4dx4	99	2,2	6/8
		topotecán	10	q4dx4	85	1,1	1/6
		paclitaxel	16	q4dx4	16	0,1	0/8
		carboplatino	33,3	q4dx4	62	0,6	0/7
	A2780/DDP	ST1968	30	q4dx3	100	>>6,3	7/7
		ST1968	15	q4dx3	100	6,3	8/8
		topotecán	10	q4dx3	93	1,2	1/8
		paclitaxel	15	q4dx3	94	1,4	6/6
		carboplatino	25	q4dx3	26	0,5	0/8
Ca. Próstata	DU145 RC1	ST1968	30	q4dx5	65	1,3	0/8
		irinotecán	60	q4dx5	45	0,8	0/8
		ST1968	35 iv	q4dx4	66	0,65	

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de Fórmula I,



en el que R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

- 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores resistentes a fármacos y/o para la administración a pacientes que padecen un cáncer asociado con un polimorfismo en el gen que codifica la ADN topoisomerasa I.
2. El uso según la reivindicación 1, en el que R es hidrógeno o metilo.
- 10 3. El uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el tumor resistente a fármacos se selecciona del grupo que comprende sarcoma, carcinoma, tumor de hueso carcinoide, tumor endocrino, leucemia linfoide, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide, leucemia monocítica, leucemia megacarioblástica y enfermedad de Hodgkin.
4. El uso según las reivindicaciones 1-2, en el que el tumor es carcinoma de próstata.

Figura 1

