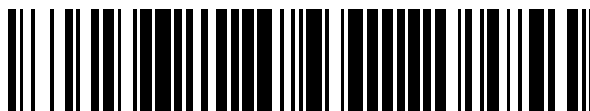


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 957**

51 Int. Cl.:
A61K 51/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08854013 .3**
96 Fecha de presentación: **26.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2219683**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2010**

54 Título: **Radioterapia dirigida**

30 Prioridad:
26.11.2007 GB 0723124

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2012

73 Titular/es:
**KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (100.0%)
K.U. LEUVEN R&D MINDERBROEDERSSTRAAT
8A - BUS 5105
3000 LEUVEN, BE**

72 Inventor/es:
**NI, YICHENG;
VAN DE PUTTE, MARIE;
DE WITTE, PETER;
VERBRUGGEN, ALFONS;
MARCHAL, GUY y
SUN, ZIPING**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 388 957 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

Radioterapia dirigida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona terapéuticamente marcado que comprende un elemento químico o un isótopo que tiene un núcleo inestable y emite radiación durante su descomposición a una forma estable suficiente para destruir células o tejidos adyacentes para su uso en una radioterapia dirigida para potenciar la posibilidad de curación de un animal de sangre caliente que se ha sometido a una terapia antitumoral inductora de necrosis. Una ventaja particular de la presente invención es que el borde o los residuales viables tumorales resistentes a la terapia antitumoral inductora de necrosis tal como un agente dirigido al sistema vascular (VTA) puede tratarse complementariamente por una o más dosis intravenosas de moléculas pequeñas con avidéz por necrosis radiomarcadas terapéuticamente del grupo de los compuestos de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona que se acumulan selectivamente en la necrosis intratumoral formada previamente y emiten radiación a las células tumorales viables adyacentes para conseguir el efecto de un tratamiento radical.

15 **Antecedentes de la invención**

El cáncer sigue siendo la enfermedad más peligrosa para la vida en el mundo. La radioterapia y la quimioterapia convencionales están generalmente consideradas paliativas para ralentizar el crecimiento del tumor y prolongar la supervivencia del paciente, aunque a un coste de efectos adversos sistémicos. La mejor opción curativa es la cirugía radical, pero sólo una cantidad limitada de pacientes son adecuados debido a la localización desfavorable, la fase y el alcance del tumor. Además, la reserva funcional limitada del órgano después de la resección parcial también está asociada con un mayor riesgo post-operatorio. Las comunidades sociales, las instituciones de la salud y los profesionales médicos han puesto mucho esfuerzo en la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos para combatir el cáncer. Entre las terapias anticáncer recién desarrolladas, los agentes dirigidos al sistema vascular (VTA) alteran selectivamente el citoesqueleto de las células endoteliales de la neovasculatura y causan la interrupción del suministro de sangre al tumoral y la posterior privación y muerte de la célula tumoral [Thorpe PE. Clin Cancer Res. 2004; 10: 415-27]; la ablación con radiofrecuencia (RFA) es un procedimiento mínimamente invasivo que utiliza el calor convertido a partir de la energía de RF para destruir tejidos biológicos particularmente para el tratamiento de tumores aislados [Ni Y, et al; Abdominal Imaging 2005; 30: 381-400]; la terapia fotodinámica (PDT) combina la administración de un fármaco o fotosensibilizador con una fuente de luz de cierta longitud de onda para eliminar las células cancerosas mediante las especies citotóxicas generadas [Pass H, JNatl Cancer Inst 1993; 85: 443-56]. Una consecuencia apreciable habitual de estas terapias es la creación de necrosis tumoral. Por otro lado, el uso de inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa tales como AZD7545, dicloroacetato (DCA), dicloroacetato sódico, tricloroacetato, difluoroacetato, 2-cloropropionato, 2,2'-dicloropropionato, cloropropionato, inhibidores de acetofenonas halogenadas, oxima de radicol o radicol que bloquea la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK) mitocondrial que desplaza el metabolismo de la glucólisis a la oxidación de glucosa que promueve la apoptosis en tumores cancerosos [Alla Klyuyeva et al. FEBS Lett. 2007 junio 26; 581(16): 2988-2992 y Biochem.J. 329 191, Bonnet et al (2007)].

A pesar de los alentadores resultados preclínicos y clínicos con RFA, VTA y PDT así como otros tratamientos anticáncer no quirúrgicos convencionales para inducir la necrosis tumoral terapéutica, los residuos tumorales marginales o esporádicos frecuentemente se atribuyen al eventual tratamiento incompleto y reincidencia del tumor [Ni Y, Miao Y, et al. Eur Radiol 2000; 10: 852-4 y Thoeny HC, et al. Radiology 2005; 237:492-9.].

La presente invención demuestra que pequeños compuestos con avidéz por necrosis terapéuticamente marcados (SRaLNAC, PM<1-2 K Dalton) tales como el compuesto de acuerdo con las reivindicaciones de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona terapéuticamente marcado con una elevada proporción de diana-a-no diana in vivo de, por ejemplo, 10 - 100 (en contraste con otros compuestos con una baja proporción diana-a-no diana de, por ejemplo, cerca de 1,0) pueden aplicarse en combinación con cualquier terapia anticáncer inductora de necrosis para prevenir la formación de bordes o grupos de células tumorales viables, y por tanto aumentar sinérgicamente la eficacia tumoricida y la posibilidad de curación del cáncer.

El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona terapéuticamente marcado y puede usarse para bloquear la reacción de proliferación de células tumorales viables como respuesta al daño tumoral, la ablación del tumor o la destrucción del tumor, para bloquear la proliferación de las células tumorales como respuesta a un tratamiento antitumoral incompleto, para evitar la repoblación de células tumorales en tumores sólidos después de destrucción física o químicamente inducida del tumor, para evitar el crecimiento de tumores después de la reducción del tumor inducida por quimioterapia, o para retirar las restantes células cancerosas resistentes a fármacos antitumorales en los tumores sólidos primarios o metastásicos o en los tejidos loco-regionales adyacentes a dichos tumores. Los marcadores terapéuticos adecuados para el compuesto de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona para obtener dichos radio-emisores pueden seleccionarse entre el grupo compuesto por ¹⁵³samario, ¹⁵⁶holmio, ¹⁶⁵disproso, ²⁰³plomo, ¹⁸⁶renio, ¹⁸⁸renio, ²¹¹bismuto, ²¹²bismuto, ²¹³bismuto, ²¹⁴bismuto, y ²¹⁴bismuto, ¹⁵³Sm, ¹⁵⁹Gd, ¹⁸⁶Re, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰itrio, ⁹¹itrio, ⁸⁸itrio, ⁸⁹itrio y ¹³¹yodo.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere, en parte, a composiciones radiofarmacéuticas para su uso en un medicamento para mejorar la eficacia y efectividad de tratamientos tumorocidas de tumores sólidos primarios o metastásicos por quimioterapia (por ejemplo, terapia por agentes dirigidos al sistema vascular o VTA) o por ablación física o químicamente inducida (por ejemplo, por ablación por radiofrecuencia o RFA) o cualquier otra terapia anticáncer no quirúrgica eficaz existente. Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona terapéuticamente marcado con radionúclidos para formar compuestos químicos con avidéz por necrosis para su uso en un medicamento para bloquear la proliferación de las células tumorales como respuesta a un tratamiento antitumoral incompleto, o para evitar la repoblación de células tumorales en tumores sólidos después de destrucción física o química inducida del tumor, o para evitar el re-crecimiento de tumores después de reducción del tumor inducida por quimioterapia, o para retirar las restantes células cancerosas resistentes a fármacos antitumorales en los tumores sólidos primarios o metastásicos o en los tejidos loco-regionales adyacentes a dichos tumores.

La expresión "**molécula(s) pequeña(s)**", como se usa en la presente memoria, se refiere a moléculas orgánicas que tienen un peso molecular menor de 5000 dalton, preferiblemente menor de 2000 dalton y más preferiblemente menor de 1000, diferentes de las glucoproteínas inmunes o fragmentos proteicos de las mismas. Dichos compuestos químicos pueden sintetizarse o hallarse en la naturaleza. Dichas moléculas pequeñas para la presente invención pueden conjugarse con isótopos terapéuticos radiactivos y/o marcadores de diagnóstico (por ejemplo, elementos paramagnéticos).

La expresión "**compuesto(s) tumorocida(s)**" es en el sentido de compuestos que son destructivos para células tumorales. Dichos compuestos pueden ser enterotoxinas o compuestos homólogos conocidos como superantígenos. Son en particular tumorocidas cuando se expresan en la superficie de gotas lipídicas (en formulaciones adyuvantes-vehículo) o se expresan en superficies de células biológicas como resultado de la transfección del gen de la enterotoxina y se usan para producir una respuesta tumorocida en un hospedador que alberga un tumor. Los efectos tumorocidas de los superantígenos se demostraron en cuatro de cinco pacientes con cáncer de mama avanzado utilizando terapia con plasma perfundido sobre proteína A de estafilococos (Terman, D. S., Young, J. B., Shearer, W. T., Ayus, C., Lehane, D., Mattioli, C., Espada, R., Howell, J. F., Yamamoto, T., Zaleski, H. E., Miller, L., Frommer, P., Feldman, L., Henry, J. F., Tiliquist, R., Cook, G., Daskal, Y., New Eng. J. Med., 305, 1195, 1981). Este elaborado sistema implicaba la administración de plasma del paciente que se había perfundido sobre una superficie sólida a la que se había unido químicamente la proteína A de estafilococos. La proteína A se preparó por fermentación en lotes de estafilococos. Se aisló del medio y se purificó parcialmente por cromatografía de afinidad. El documento US6692746 describe los efectos de eliminación de tumores de enterotoxinas, superantígenos, y compuestos relacionados.

Un "**agente quimioterapéutico**" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN®); alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-díazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina, 5-FU; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzadores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK®; razoxana; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácido o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen en esta definición agentes anti-

hormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción de las hormonas sobre los tumores, tales como anti-estrógenos incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromataasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, dicloroacetato (DCA) y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

La expresión "**animal de sangre caliente**" para la presente invención también comprende el significado de un ser humano.

La expresión "**agente(s) antitumoral(es)**", como se usa en la presente memoria, se refiere a agentes, compuestos (por ejemplo, quimioterapia por compuestos citotóxicos) o agentes físicos (por ejemplo, ablación por radiofrecuencia), que destruyen o reducen los tumores o inhiben su crecimiento. Por ejemplo, el documento US6506739 B1 describe agentes antitumorales químicos de los grupos de bis-(N,N'-bis-(2-haloetil)amino)fosforamidatos, mientras que el documento US6514251B "Cooled-wet electrode" describe terapia antitumoral física mediante el suministro de energía de radiofrecuencia (RF) para inducir procedimientos de ablación tumoral.

La quimioterapia antitumoral puede ser eficaz para tumores con elevadas fracciones de crecimiento, tales como leucemia mielógena aguda y los linfomas agresivos, incluyendo enfermedad de Hodgkin que son los más sensibles a quimioterapia, ya que la mayor proporción de las células marcadas como diana están experimentando división celular en todo momento. Sin embargo, neoplasias con tasas de crecimiento más lentas, tales como linfomas indolentes, tienden a responder a quimioterapia de forma mucho más moderada. Los fármacos afectan a los tumores "más jóvenes" de forma más eficaz, porque los mecanismos que regulan el crecimiento celular aún están habitualmente conservados. Con generaciones sucesivas de células tumorales, típicamente se pierde la diferenciación, el crecimiento llega a estar menos regulado, y los tumores llegan a ser menos sensibles a la mayoría de los agentes quimioterapéuticos. Cerca del centro de algunos tumores sólidos, realmente ha cesado la división celular, haciéndolos insensibles a quimioterapia. Otro problema con los tumores sólidos es el hecho de que el agente quimioterapéutico a menudo no alcanza el núcleo del tumor. Por lo tanto, existe la urgente necesidad en la técnica de una terapia eficaz en la que se destruyan las células tumorales centrales quimioinsensibles.

Con el tiempo, las células cancerosas llegan a ser más resistentes a los tratamientos quimioterapéuticos. Una posible solución es la combinación de diversos agentes terapéuticos, por ejemplo, de los citotóxicos convencionales con otros agentes quimioterapéuticos tales como, agentes que dañan el sistema vascular o fármacos anti-angiogénicos. A pesar de la eficacia cuando se usan en combinación, las quimioterapias deben administrarse en dosis diarias repetidas después de la administración inicial del VTA o la administración del agente anti-angiogénico para conseguir una regresión tumoral prolongada. La mayoría de las terapias quimioterapéuticas son altamente citotóxicas, y la mayoría de los pacientes afronta prolongados efectos secundarios (emesis, pérdida del cabello, mielosupresión, etc.) debido a la administración crónica. Por lo tanto, existe la urgente necesidad en la técnica de una terapia eficaz en la que pueda reducirse la quimioterapia repetida.

La expresión "**agente(s) dirigido(s) al sistema vascular**" ("**VTA**"), también conocidos como agentes que dañan o alteran el sistema vascular (VDA), son una nueva clase de fármacos antineoplásicos que atacan a los tumores sólidos dirigiéndose selectivamente y destruyendo la neovascularización existente o la vasculatura recién formada por angiogénesis. El mecanismo citotóxico de la acción de los VTA es bastante diferente de la de los agentes anti-angiogénicos. Una única dosis del VTA puede causar una interrupción rápida y selectiva de la neovascularización tumoral en un periodo de minutos a horas, conduciendo finalmente a la necrosis del tumor mediante la inducción de hipoxia y el agotamiento de nutrientes. El VTA más descrito es CA4DP, una sal disódica del profármaco fosfato de CA-4. Otras sales de profármaco fosfato de CA-4 tales como las descritas en el documento WO 02/22626 y el documento WO 99/35150 pueden funcionar igual de bien o mejor que CA4DP. Pero también se han aislado, dilucidado estructuralmente, y sintetizado otras combretastatinas. Las patentes de Estados Unidos Nº 5.409.953, 5.569.786, y 4.490.726 describen el aislamiento y síntesis de las combretastatinas denominadas A-1, A-2, A-3, B-1, B-2, B-3, B-4, D-1, y D-2. Algunos de estos compuestos se han modificado como profármacos fosfato descritos en el documento WO 01/81355 o los análogos sintéticos de las combretastatinas descritas en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11(2001) 871-874, 30733076, J. Med. Chem. (2002), 45:1697-1711, documento WO 01/12579, documento WO 00/35865, documento WO 00/48590, documento WO 01/12579, patente de Estados Unidos Nº 5.430.062, patente de Estados Unidos Nº 5.525.632, patente de Estados Unidos Nº 5.674.906, y patente de Estados Unidos Nº 5.731.353. También otros agentes de unión a tubulina que pueden administrarse como VTA incluyen los siguientes agentes o sus profármacos: benzo[b]tiofenos 2,3-disustituídos (patentes de Estados Unidos Nº 5.886.025; 6.162.930, y 6.350.777), benzo[b]furanos 2,3-disustituídos (documento WO 98/39323), indoles 2-3-disustituídos (documento WO 01/19794), dihidronaftalenos disustituídos (documento WO01/68654), análogos de colchicina (documentos WO 99/02166, WO 00/40529, WO 02/04434, WO 02/08213), análogos de chalcona (documento WO 02/47604). Finalmente, se describen profármacos no citotóxicos adicionales de agentes de unión a tubulina, que se convierten en un fármaco sustancialmente citotóxico por acción de una enzima endotelial en el documento WO 00/48606. El efecto anti-tumoral puede atribuirse a la interrupción inicial del flujo sanguíneo y la posterior necrosis. Se ha sabido que otros agentes alteran la vasculatura tumoral pero difieren en que también manifiestan toxicidad sustancial en el tejido normal a su dosis máxima tolerada. En contraste, los VTA genuinos, tales como las combretastatinas, retienen su actividad de interrupción vascular a una fracción de su dosis máxima tolerada. El profármaco fosfato disódico de

combretastatina A-4 ("CA4DP") es el fármaco principal de un grupo de VTA actualmente en ensayos clínicos como VTA. Este compuesto se aisló inicialmente como combretastatina A-4 ("CA-4") de la madera del tronco del árbol africano *Combretum cafrum* (Combretaceae). Como se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.996.237, se sintetizó CA-4 y se descubrió que tenía actividad de unión a tubulina. Además, se descubrió que CA4DP es un potente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos en el endotelio tumoral. Sin embargo, debido a la insolubilidad de CA-4 en plasma humano, se desarrolló CA4DP y se descubrió que tiene actividad superior como VTA (patente de Estados Unidos N° 5.561.122). Cuando se administra al torrente sanguíneo de un paciente, la CA4DP se escinde en la CA-4 activa, de unión a tubulina mediante fosfatases no específicas endógenas. Se cree que CA-4 desestabiliza selectivamente el citoesqueleto de microtúbulos de células endoteliales tumorales, causando una profunda alteración en la forma de la célula que finalmente conduce a la oclusión del vaso sanguíneo tumoral y la interrupción del flujo de sangre al tumor (Kanthou y Tozer, *Blood*, 2002, 99(6): 2060-2069). ZD6126 o N-acetilcolchicol es un profármaco fosfato soluble en agua del agente de unión a tubulina con efectos antitumorales similares (Davis PD et al., *Cancer Research* 2002; 62:7247-53). Aunque estudios in vivo han confirmado que los efectos dañinos vasculares de los VTA sobre el tejido tumoral exceden con mucho los efectos sobre los tejidos normales, solamente en unos pocos casos se ha observado una regresión tumoral o respuesta tumoral completa cuando estos agentes se usan solos como monoterapia. Dichas respuesta tumoral incompleta se ha atribuido a la rápida recolonización in situ de un borde viable de células tumorales bien oxigenadas que ha sobrevivido a los efectos de los agentes dirigidos al sistema vascular (Chaplin, et al., *Anticancer Research*, 1999, 19(1A): 189-195).

Los ejemplos de terapias inductoras de necrosis incluyen, por ejemplo, ablaciones tumorales mínimamente invasivas aplicadas químicamente por inyección percutánea de etanol o ácido acético, o físicamente por crioterapia, microondas, ultrasonidos enfocados, terapia con láser intersticial y ablación por radiofrecuencia (RFA); quimioterapias usando agentes citotóxicos o agentes dirigidos al sistema vascular (VTA); y radioterapias por erradicación externa o interna de tejidos tumorales.

La expresión "**avidez por necrosis**" se usa para compuestos que se acumulan selectivamente en tejidos no viables, en particular, en tejido necrótico. La avidez por necrosis parece un proceso natural en el ser vivo que implica una gran diversidad de agentes químicos endógenos y exógenos. Las moléculas pequeñas con avidez por necrosis se originan no por el sistema inmune y se marcan con un resto terapéutico tal como un radionúclido y por la presente se llaman "**moléculas pequeñas con avidez por necrosis terapéuticamente marcadas**" por ejemplo, una molécula pequeña que tiene avidez por necrosis y se ha marcado por un radio-isótopo o radio-elemento terapéutico. Se ha descubierto que la fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona o hipericina o sus derivados tienen avidez por necrosis. La hipericina es una sustancia aislada de una hierba medicinal *Hypericum perforatum*, habitualmente conocida como hierba de San Juan. La hipericina pertenece al grupo de compuestos conocido como naftodiantronas (Southwell IA y Campbell MH: Hypericin content variation in *Hypericum perforatum* in Australia. *Phytochemistry* 1991; 30:475-478 y Kitanov, G.M., 2001. Hypericin and pseudohypericine in some *Hypericum* species. *Biochemical Systematics and Ecology* 29, pág. 171-178).

"**Loco-regional**" significa limitado a una región local y "local" para la presente invención se refiere al efecto terapéutico a formarse por moléculas pequeñas con avidez por necrosis terapéuticamente marcadas en o cerca de la localización de dichas moléculas pequeñas con avidez por necrosis terapéuticamente marcadas o el entorno directo de las mismas, por ejemplo, una zona de radiación por su radiomarcador. Dicha zona está radiada de un modo preciso por los radio-elementos o los radioisótopos de las moléculas pequeñas con avidez por necrosis terapéuticamente marcadas creando una zona de destrucción celular adyacente a las moléculas pequeñas con avidez por necrosis marcadas terapéuticamente.

La reincidencia del tumor es un fenómeno bien conocido de recrecimiento tumoral o incluso recrecimiento tumoral potenciado después del tratamiento. Un tumor primario puede dejar semilla para la reincidencia de un tumor primario. La reincidencia del tumor puede ser el resultado de una reacción de proliferación de células tumorales viables como respuesta al daño al tumor, la ablación tumoral o la destrucción del tumor, o como respuesta a un tratamiento antitumoral incompleto. Se ha sugerido que algún mecanismo está implicado en la reincidencia del tumor, tal como el interferón gamma que se describe como una proteína de señalización implicada en la reincidencia del tumor (Kmieciak, M et al *EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY*, 37 (3): 675-685 MAR 2007).

El complejo radionúclidos preferido para la presente invención es un complejo que emite energía beta de >0,5 MeV, más preferiblemente >1 MeV y tiene una vida media de radionúclidos de días a semanas, más preferiblemente de 3-8 días.

El complejo radionúclido preferido para la presente invención es un complejo que emite energía beta de >0,5 MeV, más preferiblemente >1 MeV y tiene una vida media de radionúclidos de menos de 10 días, más preferiblemente de 3-8 días.

Los derivados de fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona, por ejemplo hipericina o sus derivados, las moléculas tipo naftodiantrona (Fig. 1A), son moléculas pequeñas de compuesto químico con avidez por necrosis (NACC). Compuestos útiles particulares para su uso en la presente invención son derivados terapéuticamente marcados de fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-dionas que consisten en hipericina (Fig. 1B), pseudohipericina (Fig. 1C), estentorina (Fig. 1D), las fringelitas (Fig. 1E), los gimnocromos (Gimnocromo B (Fig. 1F), Gimnocromo D (Fig. 1G),

Isogimnocromo D) y blefarismina (P.S. Song, 1995, J Photoscience 2, 21-35.) Un derivado preferido terapéuticamente marcado de fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona es el compuesto con la estructura presentada en la Fig. 1H.

- 5 Como la hipericina es una quinona policíclica polifenólica, puede marcarse de forma eficaz y de forma bastante simple con radioyodo por sustitución electrófila en posición orto de un fenol. El análisis estructural del derivado radioyodado ha demostrado que de este modo se introduce de forma reproducible un radionúclido de yodo-131 sobre el átomo de carbono 2, en posición orto del grupo fenólico con las características más ácidas. La mono-^[131I]yodohipericina (MIH) resultante puede separarse de forma eficaz del material de partida hipericina por HPLC de fase inversa y se obtuvo con una pureza de más del 99% en una forma sin vehículo añadido.
- 10 La MIH purificada por HPLC se inyectó en ratas con infarto hepático reperfundido parcial. **Yodo-131 (^{131I})**, también llamado radioyodo, es un radioisótopo de yodo que puede usarse como marcador radiactivo para agentes radiofarmacéuticos. El ^{131I} se descompone teniendo una vida media de 8,0197 días con emisiones beta y gamma. Este núclido de átomo yodo tiene 78 neutrones en el núcleo, el núclido estable ^{127I} tiene 74 neutrones. En la descomposición, el ^{131I} se transforma en ^{131Xe}.
- 15 El compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona puede incluir radionúclidos seleccionados entre el grupo compuesto por 153Sm, 90Y, 159Gd, 186Re, y 166Ho (vida media de 26,8 h) en complejo con una molécula pequeña con avidez por necrosis terapéuticamente marcada dirigida al ligando de formación del complejo. El radioisótopo preferido es ⁹⁰itrio (^{90Y}). El itrio natural está compuesto por solamente un isótopo (Y-89). Los radioisótopos más estables son Y-88 que tiene una vida media de 106,65 días e Y-91 con una vida media de 58,51 días. Todos los demás isótopos tienen vidas medias de menos de un día, excepto Y-87 que tiene una vida media de 79,8 horas. El modo dominante de descomposición por debajo del Y-89 estable es la captura de electrones y el modo dominante después de ello es la emisión beta. Se han caracterizado veintiséis isótopos inestables.

- 25 Como alternativa, dichas moléculas pequeñas con avidez por necrosis terapéuticamente marcadas pueden cargarse con el isótopo radiactivo (por ejemplo, itrio-90) y con el metal radiosensibilizante tal como gadolinio o el gadolinio radiosensibilizante puede remplazarse por un resto de radionúclido. Puede unirse un quelante u otro resto de unión en las moléculas pequeñas con avidez por necrosis terapéuticamente marcadas a un radiomarcador, por ejemplo, itrio-90 y/o un ión de metal radiosensibilizante tal como gadolinio. Para compartir las mismas moléculas pequeñas con avidez por necrosis terapéuticamente marcadas. Si las moléculas pequeñas con avidez por necrosis terapéuticamente marcadas comprenden el gadolinio radiosensibilizante y un radionúclido adecuado, se usará para radiación terapéutica y fácil localización. Las moléculas pequeñas con avidez por necrosis terapéuticamente marcadas estarán dirigidas a la necrosis en el tumor y, por lo tanto, estarán en cercana proximidad entre sí en el tumor, de modo que es posible tanto una radioterapia eficaz como una radiosensibilización. A parte del gadolinio, los restos radiosensibilizantes que podrían unirse a dichas moléculas pequeñas con avidez por necrosis
- 30 terapéuticamente marcadas incluyen átomos de yodo o restos que contienen yodo, por ejemplo, derivados de triyodobenceno, o átomos de boro o restos que contienen boro, tales como boranos o carboranos. Sin embargo, también podría usarse cualquier otro resto radiosensibilizante conocido en el campo, por ejemplo, restos que contienen platino, imidazoles u otros. En lugar de acoplar el resto radiosensibilizante directamente al fármaco radiomarcado, podría sintetizarse un análogo del fármaco radiomarcado de modo que se intercambie la parte que
- 35 contiene radiomarcador por un resto que contiene el radiosensibilizador, es decir, un análogo del fármaco radiomarcado en el que un radiosensibilizador esté en el sitio del radiomarcador.

- 40 Si dicha molécula pequeña con avidez por necrosis terapéuticamente marcada se marca con un material radiopaco, puede localizarse simultáneamente como un agente de contraste en un procedimiento de rayos X. Los materiales radiopacos adecuados son bien conocidos e incluyen compuestos de yodo, compuestos de bario, compuestos de galio, compuestos de talio. Ejemplos específicos de materiales radiopacos incluyen diatrizoato de bario, aceite etiodizado, citrato de galio, ácido yocármico, ácido yocetámico, yodamida, yodipamida, ácido yodoxámico, yogulamida, yohexol, yopamidol, ácido yopanoico, ácido yoprocémico, ácido yosefámico, ácido yosérico, yosulamida meglumina, ácido yosumético, yotasul, ácido yotétrico, ácido yotalámico, ácido yotróxico, ácido yoxáglico, ácido yoxotrizoico, ipodato, meglumina, metrizamida, metrizoato, propilyodona y cloruro talioso.

- 50 De acuerdo con la invención, a parte de la radioterapia, si también se usan complejos metálicos de moléculas pequeñas con avidez por necrosis terapéuticamente marcadas para el diagnóstico por RMN, el metal debe ser paramagnético o súper paramagnético para poder detectarse por o potenciar los efectos de la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI). Éste puede ser un elemento de la serie de metales de transición o lantánidos. Los iones adecuados incluyen aquellos de los elementos cobre, cromo, hierro, manganeso, gadolinio, y
- 55 disprosio. Se prefiere que estos átomos de metal se preparen en forma de un quelato organometálico convencional, que después se unen al NACC. Si los complejos metálicos de acuerdo con la invención se usan para radiodiagnóstico y/o radioterapia, el metal puede ser radiactivo. Éste puede ser un isótopo de la serie de elementos Tc, In, Rh, Ga, Sc, Bi, Y, Fe, Sm, Ho, Co, Cu, Gd, y Eu. Como agentes quelantes adecuados, pueden mencionarse los siguientes a modo de ejemplo: ácido 2-(4-etoxibencil)-3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecano-1,11-
- 60 dicarboxílico (ligando de Eovist®), documento EP 405704; ácido 2-(4-benciloxibencil)-3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecano-1,11-dicarboxílico, documento EP 405704; ácido 2-(4-butilbencil)-3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-

trizaundecano-1,11-dicarboxílico, documento WO 95/28179; 2,5,8,11-tetraquis(carboximetil)-2,5,8,11-tetraazabicyclo[10,4,0]-hexadecano, patente de Estados Unidos N° 5.358.704; 2,5,12,15-tetraquis(carboximetil)-2,5,12,15-tetraazatriciclo[10,4,0,^{6,11}]-icosano, patente de Estados Unidos N° 5.358.704; 10-[1-metil-2-oxo-3-aza-5-oxo-5-(4-perfluorooctilsulfonil-piperazin-1-il)-pentil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, documento WO 97/26017; 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,17,-heptadecafluoroheptadecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, documento WO 97/26017; ácido 2-[1,4,7,10-tetraaza-4,7,10-tris(carboximetil)ciclododecan-1-il]-3-benciloxipropiónico, documento WO 89/05802; ácido 2-benciloximetil-3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-trizaundecano-1,11-dicarboxílico, documento EP 230893; ácido DTPA-Lys-Asp-Asp-4-pentilbicyclo[2,2,2]-octano-1-carboxílico, Mallinckrodt MP-2269, Vancouver SMRM, abril 1997; ácido 4-[diéster del ácido hidroximetil-(4,4-difenil)ciclohexiloxi-fosfórico]-3,6,9-carboximetil-3,6,9-trizaundecano-1,11-dicarboxílico (MS-325), documento WO 96/23526; ácido 4-[diéster del ácido hidroximetil-(10-fenil)-deciloxi-fosfórico]-3,6,9-carboximetil-3,6,9-trizaundecano-1,11-dicarboxílico (MS-323, documento WO 96/23526); ácido N-(4-decilfenilcarbamoilmetil)-dietilenotriamina-N,N',N'',N'''-tetraacético, documento EP 603403; 4,5-dietil-10,23-dimetil-9,24-bis(3-hidroxiopropil)-16,17-bis[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-13,20,25,26,27-pentaazapentaciclo[20.2.1.3.6.18.11.0 14,19]heptacos-3,5,8,10,12,14,16,18,20,22,24-undecano, patente de Estados Unidos N° 5.583.220, ligandos quelantes de metales que se quelan con un radioisótopo seleccionado entre el grupo compuesto por ¹⁵³samarium, ¹⁵⁶holmio, ¹⁶⁵disprosio, ²⁰³plomo, ¹⁸⁶renio, ¹⁸⁸renio, ⁸⁸itrio, ⁹⁰itrio, ²¹¹bismuto, ²¹²bismuto, ²¹³bismuto, y ²¹⁴bismuto.

A pesar de los alentadores resultados preclínicos y clínicos con RFA, PDT y VTA para inducir necrosis tumoral terapéutica, los residuales tumorales viables frecuentemente se atribuyen a la eventual terapia incompleta y la reincidencia del tumor [Pass H, JNatl Cancer Inst 1993; 85: 443-56; Thorpe PE. Clin Cancer Res. 2004;10: 415-27. Skliarenko JV, et al. Cancer Res. 2006; 66: 2074-80].

Por ejemplo, con VTA, la no sensibilidad local a la terapia se debe principalmente al hecho de que el tejido tumoral periférico está nutrido por la sangre de los vasos sanguíneos normales adyacentes que no está abordados por los VTA, lo que representa un **obstáculo importante** para muchas compañías farmacéuticas para comercializar sus propios productos VTA. Un ejemplo típico del escape del tumor marginal de ser atacado se ilustra en la Fig. 11. En vista de la sorprendente proporción diana-a-no diana tan elevada como 60-80 cuantificada por autorradiografía, se han formulado NACC terapéuticamente marcados con radionúclido, que son de origen no inmune y tienen un peso molecular menor de 5 kDa, incluyendo compuestos de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona, como terapia para mejorar la eficacia de terapias contra el cáncer inductoras de necrosis tales como RFA, PDT y VTA. Esto provoca un control mejorado del tumor y una mayor posibilidad de curación a partir de la combinación de un ataque principal para causar una necrosis voluminosa del tumor y una irradiación secundaria dirigida con radionúclido a través de la administración de una molécula NACC pequeña terapéuticamente marcada con radionúclido para eliminar cualquier residual de células tumorales viables (Fig. 12).

Un tratamiento preferido es una única dosis de VTA (por ejemplo, CA-4P a 5-10 mg/kg) o un único tratamiento con RFA combinado con una única dosis o una serie, por ejemplo, una dosis doble y/o triple de MONO-[¹³¹I]YODOHIPERICINA o ¹³¹I-MIH con un intervalo de 1 semana usando hipericina marcada con ¹³¹I-MIH. Se ha desarrollado un modelo murino de tumor hepático con implante intrahepático de fibrosarcoma inducido por radiación (RIF-1) para imitar metástasis hepática como objeto para terapias experimentales. Este modelo se ha aplicado para demostrar el beneficio de los VTA, la actividad tumoricida de RFA de la necrosis tumoral, masiva causada y el tratamiento antitumoricida satisfactorio con ¹³¹I-MIH en tumores con necrosis inducida. Este método combinado de tratamiento es particularmente adecuado para evitar la reincidencia del tumor y el bloqueo de la proliferación inducida de células tumorales viables residuales como respuesta del daño o ablación en el tejido tumoral.

Una ventaja de la presente invención es que utilizando la espectacular avidez de las moléculas pequeñas NACC terapéuticamente marcadas por la necrosis tumoral terapéutica inducida previamente, pueden irradiarse los tejidos tumorales residuales en cercana proximidad con dosis terapéuticas de radiación portada por moléculas pequeñas NACC terapéuticamente marcadas. Los NACC tales como hipericina se sintetizan y marcan con un núclido radioterapéutico tal como yodo-131 para producir una molécula pequeña NACC terapéuticamente radiomarcada como se ejemplifica mediante ¹³¹I-monoyodohipericina (¹³¹I-MIH) en la Fig. 1H. La necrosis del tumor se ha abordado por derivados de fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona administrados por vía intravenosa marcados con yodo-131, por ejemplo, ¹³¹I-MIH a una dosis de radiación de 3,5 MBq/ratón o superior. Un tratamiento preferido para un paciente humano es una dosis de radiación de 5.000 MBq - 60.000 MBq y preferiblemente de 5.000 MBq - 60.000 MBq, que depende del peso corporal y la eficacia terapéutica. La dosis de radiación necesaria también puede estimarse por una medición previa de diagnóstico con moléculas pequeñas NACC diagnósticamente marcadas tales como ¹²³I-MIH. Preferiblemente dichos NACC de diagnóstico tienen la misma fuerte afinidad por necrosis y/o tienen similitudes químicas para un correcto cálculo de la dosis terapéutica necesaria. Por ejemplo, primero se usa ¹²³I-MIH en una medición de diagnóstico para establecer la dosis de radiación necesaria para un tratamiento terapéutico por ¹³¹I-monoyodohipericina. Por ejemplo, la dosimetría sobre el tejido tumoral, por ejemplo, un tumor hepático, y otros órganos normales puede calcularse usando una cámara gamma secuencia o mediciones con μ -SPECT de moléculas pequeñas NACC marcadas con yodo-123 para comparar la absorción de radiación como cGy en el tumor frente a órganos y tejidos normales.

Un posible tratamiento para inducir necrosis tumoral es una única dosis de VTA (CA-4P a 5-10 mg/kg) sola, que

puede combinarse con una única dosis de 131I-MIH con un intervalo de 24 h para evitar el recrecimiento del tumor; o seguida por una semana por una o dos dosis repetidas de 131I-MIH para comparar el crecimiento del tumor, la supervivencia del animal o la cura potencial del tumor en cada condición. Otro posible tratamiento es complementar la RFA en un intervalo de 24 h con una única dosis o dosis repetidas de 131I-MIH para evitar la reincidencia del tumor. La 131I-MIH puede remplazarse por otros NACC terapéuticamente marcados.

Referencias a los gráficos en esta solicitud

La **Fig. 1** muestra las estructuras de los derivados de fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona, por ejemplo hipericina o sus derivados, las moléculas tipo naftodiantrona también son moléculas pequeñas NACC útiles para la presente invención. Compuestos útiles particulares para su uso en la presente invención son derivados terapéuticamente marcados de fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona que consisten en hipericina (Fig. 1B), pseudohipericina (Fig. 1C), estentorina (Fig. 1D), las fringelitas (Fig. 1E), los gimnocromos (Gimnocromo B (Fig. 1F), Gimnocromo D (Fig. 1G), Isogimnocromo D) y blefarismina (P.S. Song, 1995, J Photoscience 2, 21-35). Un derivado terapéuticamente marcado de fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona preferido es el compuesto con la estructura presentada en la Fig. 1H.

Fig. 2 El tratamiento de rhabdomyosarcoma hepático (R1) en ratas con inyección intravenosa de un VTA combretastatina o CA-4P a una dosis de 5 mg/kg. Antes de la terapia con VTA, la MRI de contraste potenciado revela un tumor R1 hipervascular e hiperpotenciado (flecha) en el hígado (A). La drástica interrupción vascular en el tumor R1 un par de horas después de la terapia se muestra como una masa hipointensa y no potenciada (flecha) en MRI de contraste potenciado, lo que sugiere un efecto tumoricida del VTA (B). Dos días después de la terapia con VTA, el tumor R1 tratado sigue siendo hipointenso y no potenciado (flecha), indicativo de necrosis central masiva. Sin embargo, aparece una fuerte potenciación del borde en la periferia (C). La macroscopía muestra este tumor necrótico voluminoso (flecha) con solamente un borde marginal que muestra tejido tumoral viable tipo pulpa de pescado (D). El tramo rectangular sobre la zona de transición en C y D indica dónde se centra la microscopía. La fotomicrografía (E) confirma la necrosis voluminosa centra resultante (N), el recrecimiento tumoral periférico (T) debido a la terapia incompleta, y la neovascularización derivada de hígado normal (L) y marcada por partículas de sulfato de bario verdes. Por tanto, la zona sub-milimétrica de tumor viable en cercana proximidad de la necrosis ofrece una condición ideal para la presente terapia anti-cáncer adyuvante mediante el uso combinado de NACC de molécula pequeña terapéuticamente marcados.

La **Fig. 3** muestra el tratamiento de fibrosarcoma hepático inducido por radiación (RIF-1) en ratones con ablación por radiofrecuencia (RFA) 24 horas antes de inyección iv de un NACC, es decir, hipericina (de naturaleza fluorescente) a 5 mg/kg y 4 días antes del sacrificio. A: la macroscopía con luz de tungsteno revela una lesión por RFA clara (flecha) que abarca el tumor RIF-1 necrótico (NT) y el hígado necrótico (NL), el tumor viable tipo pulpa de pescado (VT) libre de RFA intencionalmente, y el hígado viable no tratado adyacente (VL). B: la correspondiente fluoromacroscopía con luz UV demuestra que 3 días después de la inyección, la hipericina está casi completamente eliminada del hígado viable (VL) y el tumor viable (VT), pero está retenida solamente en el tumor necrótico (NT) y el hígado necrótico (NL), lo que sugiere la propiedad necrotrópica de este compuesto (flecha). El tramo rectangular en A y B indica dónde se centraron aproximadamente las micrografías (C y D). C: 3 días después de la inyección, la hipericina fluorescente aún puede detectarse en regiones tumorales necróticas inducidas por RFA (NT), particularmente en cercana proximidad del tumor viable (VT) como se demuestra por la vista histopatológica teñida con H y E co-localizada (D). Por tanto, la retención prolongada de hipericina en necrosis coincide bien con la vida media de radiación del yodo-131 (8 d) o el itrio-90 (64 h), que ofrece una condición ideal para la presente radioterapia anti-cáncer adyuvante con el uso combinado de un NACC de molécula pequeña terapéuticamente marcado destacando la penetración multi-milimétrica de la irradiación (el intervalo máx. de partículas beta en el tejido es de 2,4 mm para yodo-131 y 12 mm para itrio-90).

La **Fig. 4** muestra los resultados preliminares en modelos de ratón de implante en el hombro de tumor H22 tratados con radioterapia dirigida de yodo-131-hipericina después de un agente dirigido al sistema vascular 24 h por adelantado (A-C) en comparación con un ratón de control (A'-C).

Ratón tratado (ZD2661 50 mg/kg iv más yodo-131-hipericina 1,0 mCi iv): A: Antes del tratamiento, el tumor mide 19x11x7 mm³ de tamaño; B: Doce días después del tratamiento combinado, el tumor mide 17x10x5 mm³ de tamaño; C: muestra de tumor extirpado.

Ratón de control (solución salina normal iv más yodo-131-hipericina 1,0 mCi iv): A': Antes del tratamiento, el tumor mide 16x9x5 mm³ de tamaño; B': Doce días después del tratamiento de yodo-131-hipericina sola, el tumor mide 20x10x8 mm³ de tamaño; C: muestra de tumor extirpado.

Obsérvese que el tumor era más grande antes del tratamiento pero más pequeño después del tratamiento en el ratón con doble tratamiento que en el ratón de control respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona, en el cual el marcado terapéutico es un radionúclido que tiene un núcleo inestable y emite radiación durante su descomposición en una forma estable, suficiente para destruir de forma loco-regional células o tejidos adyacentes, para su uso en un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente en combinación con una terapia antitumoral inductora de necrosis, donde el marcador terapéutico se selecciona entre el grupo compuesto por:
- 5
- a) un lantánido radiactivo,
 - b) itrio radiactivo o renio radioactivo,
 - c) un halógeno radiactivo y,
- 10
- d) $^{153}\text{samario}$, $^{156}\text{holmio}$, $^{165}\text{disprosio}$, $^{203}\text{plomo}$, $^{186}\text{renio}$, $^{188}\text{renio}$, $^{211}\text{bismuto}$, $^{212}\text{bismuto}$, $^{213}\text{bismuto}$, y $^{214}\text{bismuto}$, ^{159}Gd , ^{166}Ho , $^{88}\text{itrio}$, $^{90}\text{itrio}$, $^{91}\text{itrio}$, $^{89}\text{itrio}$ o $^{131}\text{yodo}$.
2. El compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo compuesto por hipericina, pseudohipericina, estentorina, una fringelita, gimnocromo B, gimnocromo D, isogimnocromo D y blefarismina.
- 15
3. El compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual dicho compuesto es yodo-131-hipericina.
4. El compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el marcado terapéutico está en una cantidad para obtener una dosis de radiación de 25 - 350 MBq/kg.
- 20
5. El compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en un tratamiento combinado (en conjunto o en secuencia) con un fármaco seleccionado entre el grupo compuesto por un agente dirigido al sistema vascular, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa quinasa tal como AZD7545, dicloroacetato (DCA), dicloroacetato sódico, un inhibidor de acetofenona halogenada, una oxima de radicol y radicol.
- 25
6. El compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual el marcador terapéutico es un emisor beta y la energía beta del emisor beta es de $>0,1$ MeV y el emisor beta tiene una vida media del radionúclido de más de 1 día.
7. El compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho compuesto adicionalmente un radiosensibilizador, tal como un resto de triyodobenceno, un resto de borano o un resto de carborano.
- 30
8. El compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual dicho compuesto tiene uno o más restos de dicloroacetato.
9. Un kit que comprende:
- 35
- (a) un fármaco del grupo compuesto por un compuesto tumoricida, un agente quimioterapéutico, un agente antitumoral y un agente dirigido al sistema vascular, y
 - (b) un compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona que comprende un elemento químico o un isótopo que tiene un núcleo inestable y emite radiación durante su descomposición en una forma estable suficiente para destruir de forma loco-regional las células o tejidos adyacentes,
- 40
- donde el marcador terapéutico se selecciona entre el grupo compuesto por:
- a) un lantánido radiactivo,
 - b) itrio radiactivo o renio radioactivo,
 - c) un halógeno radiactivo y,
- 45
- d) $^{153}\text{samario}$, $^{156}\text{holmio}$, $^{165}\text{disprosio}$, $^{203}\text{plomo}$, $^{186}\text{renio}$, $^{188}\text{renio}$, $^{211}\text{bismuto}$, $^{212}\text{bismuto}$, $^{213}\text{bismuto}$, y $^{214}\text{bismuto}$, ^{159}Gd , ^{166}Ho , $^{88}\text{itrio}$, $^{90}\text{itrio}$, $^{91}\text{itrio}$, $^{89}\text{itrio}$ o $^{131}\text{yodo}$.
10. El kit de acuerdo con la reivindicación 9, donde el fármaco se selecciona entre:
- el agente dirigido al sistema vascular, combretastatina o un análogo del mismo, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo,

- el profármaco fosfato soluble en agua del agente de unión a tubulina ZD6126 (N-acetilcolchinol), y

- la sal del profármaco fosfato de combretastatina A-4.

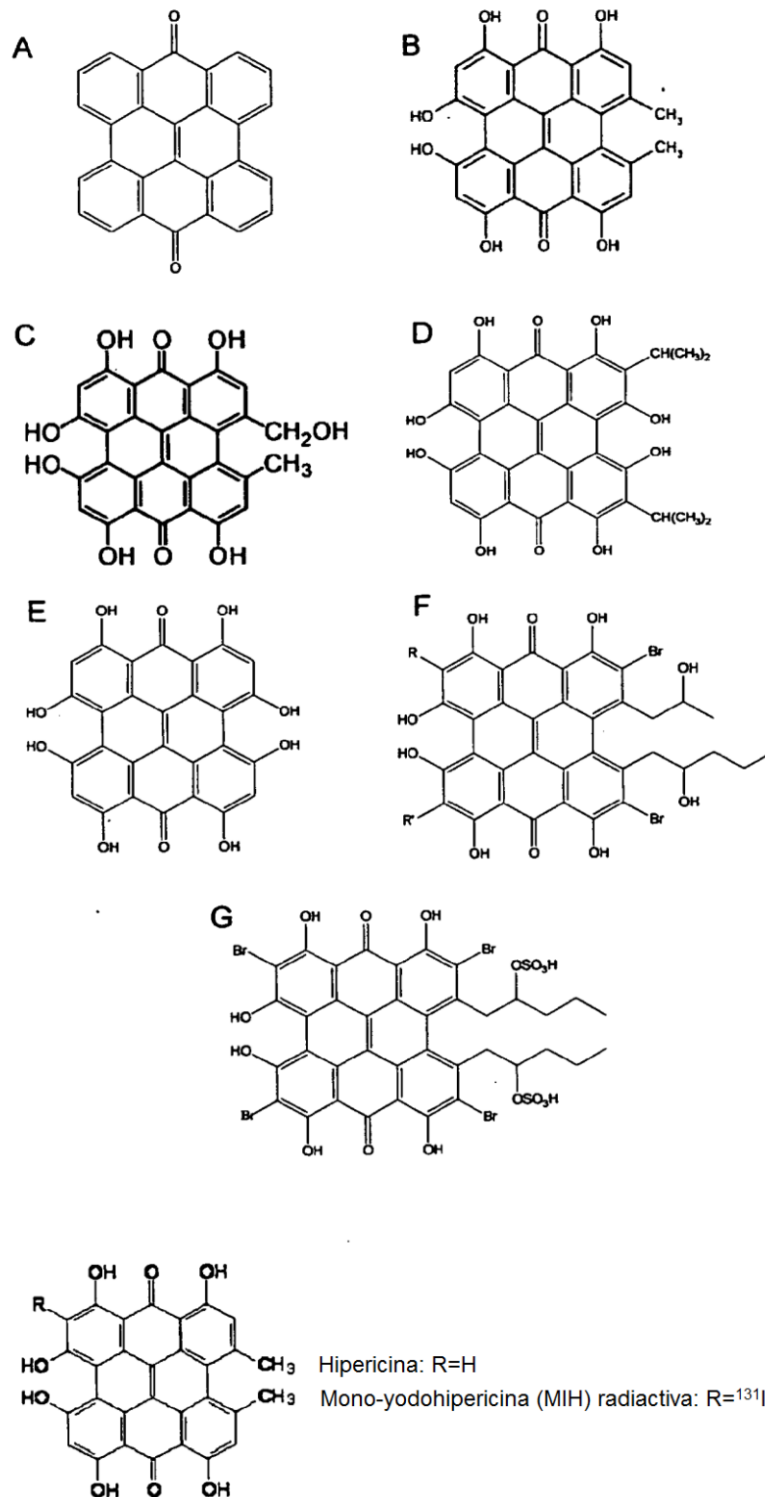
5 11. El kit de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, donde el compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona es un compuesto del grupo compuesto por hipericina, pseudohipericina, estentorina, una fringelita, gimnocromo B, gimnocromo D, isogimnocromo D y blefarismina.

12. El kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde el compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona comprende un radiomarcador para proporcionar 25 - 350 MBq/kg en un tratamiento.

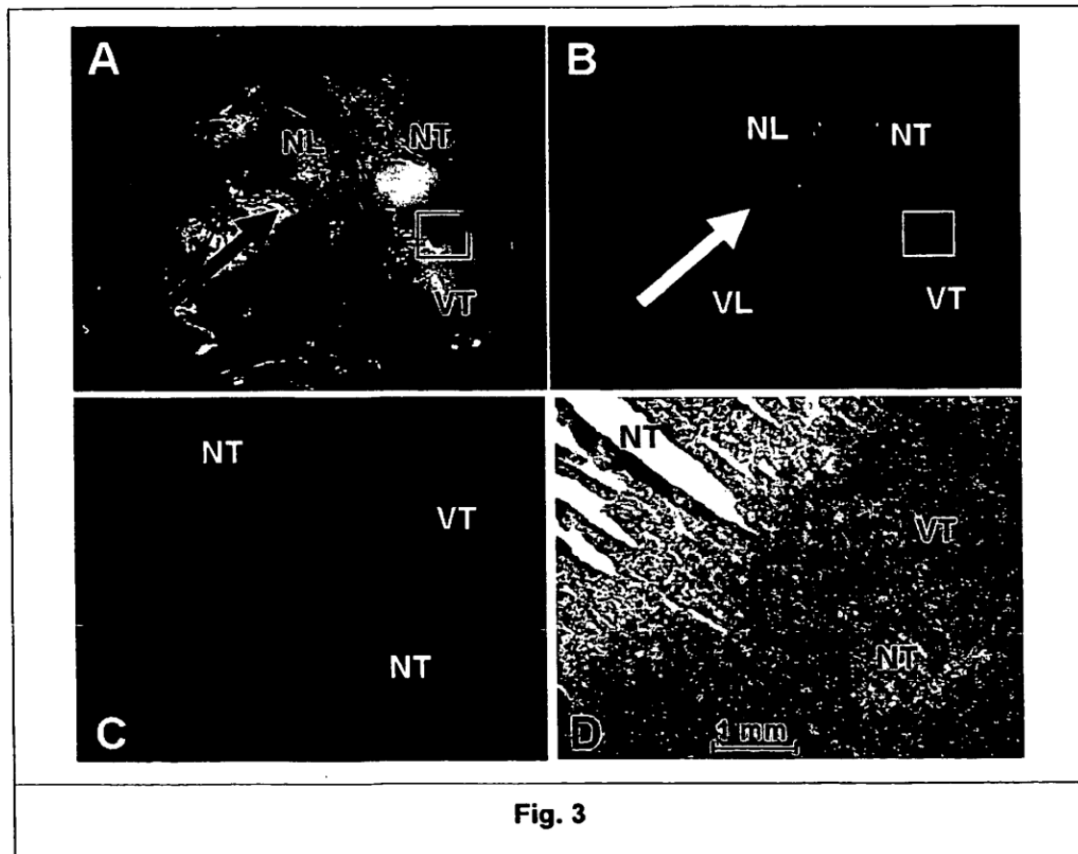
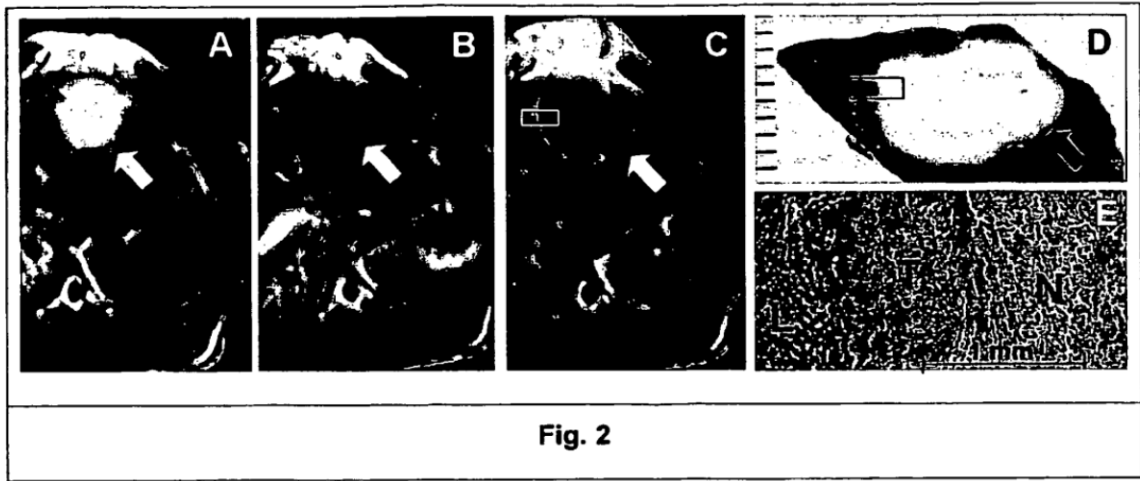
10 13. El kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde el compuesto terapéuticamente marcado de naftodiantrona o fenantro[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona tiene una dosis de radiación de 5.000 MBq - 60.000 MBq.

14. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, para su uso en un método para tratar el cáncer o prevenir la reincidencia del tumor en un tratamiento combinado para inducir necrosis tumoral.

15



H
Fig. 1



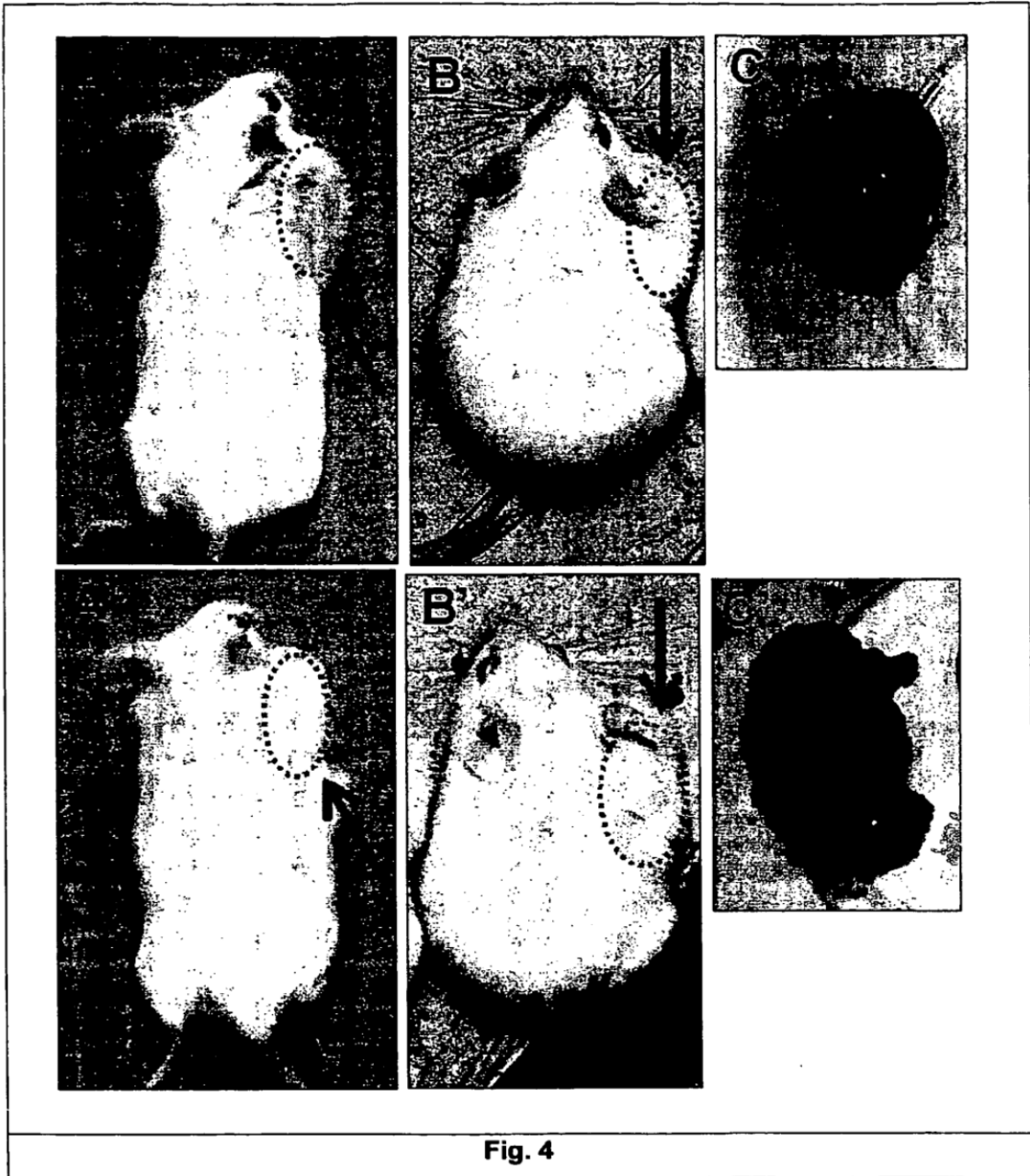


Fig. 4