(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 428 088**

(51) Int. CI.:

A61K 31/44 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2006 E 06836448 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 1951231**

(54) Título: **Derivados de camptotecina como agentes quimioradiosensibilizadores**

(30) Prioridad:

21.10.2005 US 728924 P
30.05.2006 US 444150

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2013

(73) Titular/es:

CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER (50.0%)
475 Brannan Street, Suite 220
San Francisco, CA 94107-1739, US y
CATHOLIC HEALTHCARE WEST, DOING BUSINESS AS ST. MARY'S MEDICAL CENTER (50.0%)

(72) Inventor/es:

YANG, LI-XI

(74) Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

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

Derivados de camptotecina como agentes quimioradiosensibilizadores.

INTRODUCCIÓN

2. Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere en general al uso de determinados compuestos basados en camptotecina que son útiles para tratar diferentes cánceres, en particular en combinación con radioterapia.

3. Antecedentes de la invención

[0002] El cáncer es la segunda causa de muerte en EE.UU. y da cuenta de la muerte de 1 de cada 4 americanos. La sociedad del cáncer americana (American Cancer Society) calcula que murieron 556.000 americanos de cáncer en 2003. La terapia del cáncer actualmente se basa en 3 enfoques diferentes, en concreto la quimioterapia, terapia de radiación (es decir radioterapia) y cirugía. La radioterapia se usa a menudo como adyuvante o tratamiento secundario después de procedimientos quirúrgicos para eliminar el tumor canceroso, o en combinación con quimioterapia.

[0003] El enfoque radioterapéutico para erradicar las células malignas que se encuentran en tumores cancerosos se introdujo por primera vez a finales del siglo XIX y actualmente se usa con el propósito de curar o para la paliación en aproximadamente la mitad de todos los pacientes de cáncer. La radioterapia sigue siendo un componente del cuidado convencional para la mayoría de los tumores sólidos avanzados locales. La recidiva local sigue siendo un obstáculo principal para lograr la cura de muchos tumores sólidos avanzados locales tratados con terapia de radiación definitiva. Esta recidiva local se traduce directamente en poca probabilidad de supervivencia a largo plazo.

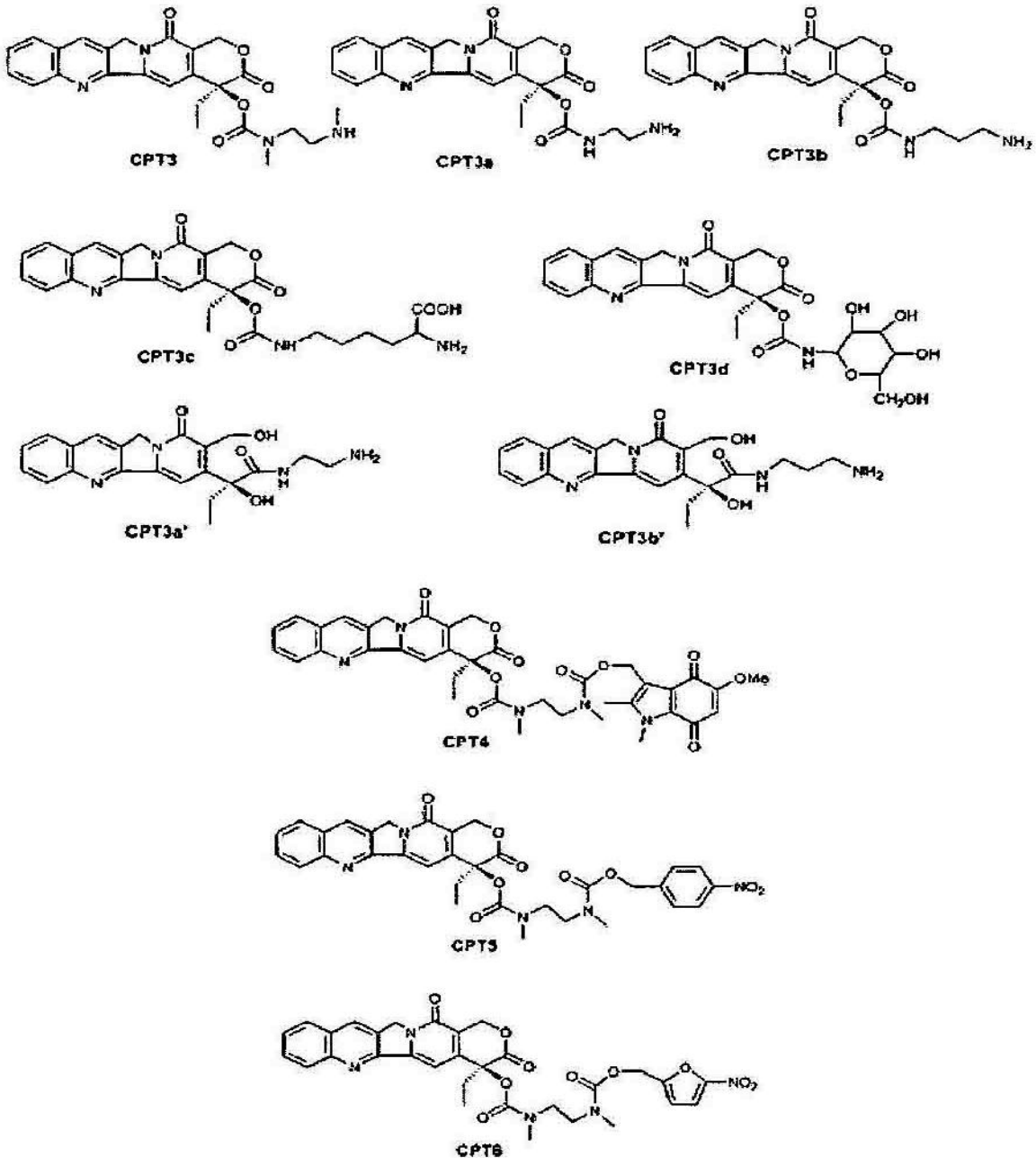
[0004] La capacidad de la terapia de radiación de erradicar las células malignas depende críticamente del contenido intratumoral de oxígeno molecular, un potente radiosensibilizador implicado en la mediación del daño del ADN. El microentorno de los tumores sólidos es hipóxico comparado con el tejido normal, y esta hipoxia está asociada con una menor radiosensibilidad. Datos preclínicos recientes sugieren que la hipoxia intratumoral, en particular junto con un microentorno ácido, puede ser directa o indirectamente mutagénica. Las investigaciones de la importancia del pronóstico del estado de oxigenación de tumores antes del tratamiento en pacientes con cáncer de cabeza y cuello o del cuello del útero, han demostrado que la mayor hipoxia, típicamente designada en estos estudios como niveles de pO_2 menores de 2,5-10 mm de Hg, están asociados con menor control tumoral local y mayores tasas de enfermedad y menor supervivencia en general. Las terapias dirigidas a la hipoxia en el marco de la oncología con radiación incluyen el tratamiento usando oxígeno hiperbárico, infusión de fluosol, inhalación de carbógeno, y sensibilizadores de afinidad electrónica y de células hipóxicas.

[0005] La estrategia dirigida a la hipoxia mejor estudiada para el tratamiento del cáncer, es el uso de radiosensibilizadores de afinidad electrónica, que imitan las acciones del oxígeno, pero son metabolizados más lentamente. Durante las 2 décadas pasadas, los compuestos de nitrimidazol, misonidazol, nimorazol y etanidazol han sido evaluados ampliamente por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y la Danish Association of Head and Neck Cancer (DAHANCA) como adyuvantes de la terapia de radiación en carcinomas de cabeza y cuello, cuello uterino y pulmón (Grigsby y col. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 44: 513-517; Lee y col. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16:465-470; Lee y col. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*; 1995; 32: 567-576; Overgaard y col. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16:1069-1072; Overgaard y col. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16:1065-1068; Overgaard *Int. J. Radiat. Biol*. 1989; 56:801-811; Overgaard y col. *Radiother. Oncol*. 1998; 46: 135-146; Wasserman y col. *Radiother. Oncol*. 1991; 20(suppl 1): 129-135. La mayoría de estos estudios describían resultados de control local y supervivencia decepcionantes, pero algunos estudios recientes parecen apoyar el uso de compuestos de nitroimidazol con terapia de radiación. Otros protocolos de tratamiento del cáncer usan actualmente radiosensibilizadores activados por radiación ionizante, p. ej., rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero sin limitar, los siguientes: metronidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, E09, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FUdR), hidroxiurea, cisplatino, y análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos.

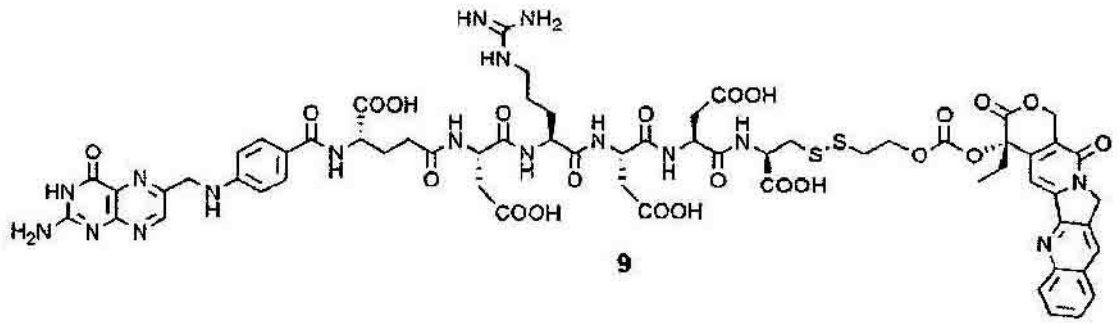
[0006] Algunos compuestos terapéuticos, que se sabe que son citotóxicos por sí mismos, y por lo tanto susceptibles de ser usados en terapia del cáncer, también están dotados de actividad de radiosensibilización, puesto que son capaces de inducir daño al ADN por radiación en respuesta a la radiación ionizante. Hasta ahora, la posibilidad de combinar tanto agentes citotóxicos, p. ej. un radiosensibilizador dado, y radioterapia a la espera de conseguir un efecto antitumoral superaditivo en comparación con el citotóxico solo, es de la mayor importancia en la

terapia del cáncer. Entre los diferentes compuestos dotados de actividad antitumoral y que se sabe que también tienen actividad radiosensibilizadora, véanse, por ejemplo, cisplatino, gemcitabina, navelbina, tomudex, nicotinamida, paclitaxel, docetaxel, simvastatina y topotecán.

[0007] Los autores de la invención ahora han descubierto que se potencia la actividad terapéutica de algunos derivados de camptotecina (CPT) añadiendo diferentes grupos con afinidad electrónica para proporcionar un solo compuesto para usar como un quimioradiosensibilizador. Los compuestos de la invención son considerablemente menos tóxicos que la camptotecina y el topotecán. Esta invención define una nueva serie de derivados de camptotecina radiosensibilizadores que son útiles para tratar diferentes tipos de cáncer. Los autores de la invención también han descubierto que algunos derivados de CPT conocidos son útiles en el procedimiento de sensibilizar frente a la radiación las células tumorales de un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar un derivado de CPT a un sujeto y después exponer las células tumorales en el sujeto a radiación. Zhang y col., *Org. Biomol. Chem*., 2005, Vol. 3, pp. 1905-1910 describen derivados de camptotecina solubles en agua y derivados profármacos de camptotecina, que supuestamente tienen una aplicación prometedora en la quimioterapia tumoral dirigida a la hipoxia.

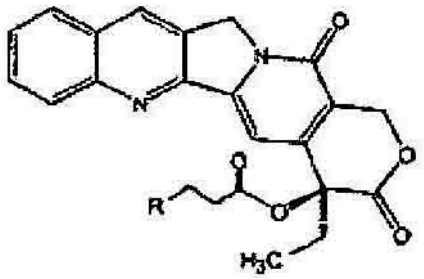


[0008] Henne y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett*., 2006, Vol. 16, pp. 5350-5355, describen un receptor de folato dirigido al profármaco de camptotecina, el compuesto 9, que supuestamente inhibe la proliferación celular en células KB humanas.

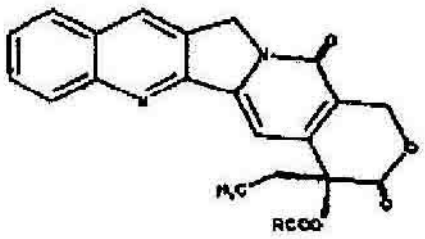


9

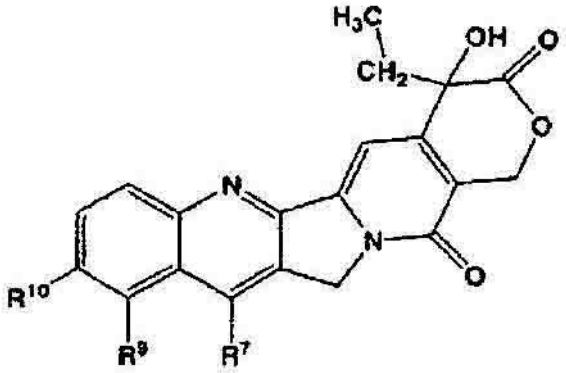
[0009] Wang y col., *Biorg. Med. Chem*., 2004, Vol. 12, pp. 3657-3662, describen una serie de derivados de camptotecina basados en nitrógeno para usar en líneas celulares de cáncer humano.



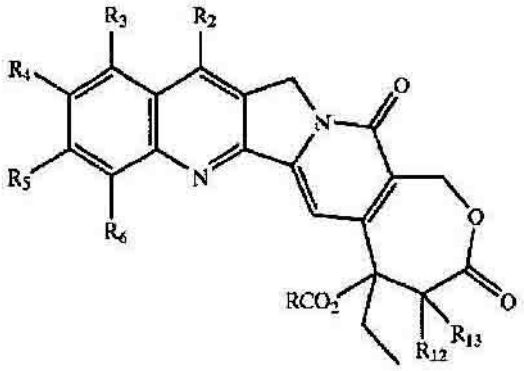
[0010] Yang y col., *Biorg. Med. Chem. Lett*., 2002, Vol. 12, pp. 1241-1244, describen una serie de ésteres de ácido oxialcanoico de la camptotecina, que supuestamente muestran una mayor actividad quimioterapéutica para matar células de cáncer humanas que el fármaco original, la camptotecina.



[0011] Chen y col., *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2004, Vol. 50, pp. 111-119, describen la supuesta potenciación de la radioterapia con fármacos dirigidos a la ADN topoisomerasa 1, tales como los derivados de camptotecina.

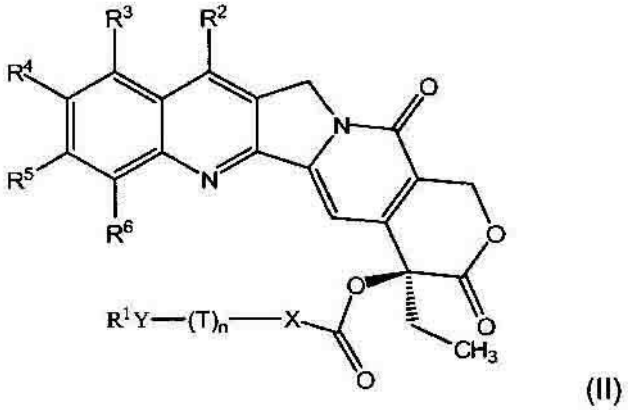


[0012] El documento US 6.933.302 B2 describe ésteres de análogos de camptotecina supuestamente útiles en el tratamiento del cáncer.



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0013] Un primer aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,



(II)

en la que

X es S, -NR-, o un enlace covalente;

Y es =NO- o -N(H)O-;

T es independientemente CRR';

cada uno de R y R' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 carbonos, y alquilo sustituido de 1 a 4 carbonos;

n es un número entero de 0 a 8;

R^1 es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, tri-(alquilo inferior)-sililo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, (alquil inferior)-carbonilamino, (alquil inferior)-carboniloximetilo, (alquil inferior)-carboniloximetilo opcionalmente sustituido, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, alcoxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloximetilo, benzoilmetilo, bencilcarboniloximetilo, (alquil inferior)-iminometilo o (alcoxi inferior)-metilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, $CH_2NR^7R^8$ (en el que cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono o dialquilamino-(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), CH_2R^9 (donde R^9 es alcoxi inferior, CN, aminoalcoxi inferior, mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alcoxi inferior), alquiltio inferior, aminoalquiltio inferior, o mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alquiltio inferior), $NR^{10}R^{11}$ (en el que cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxialquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), trialquilsililo, dialquilaminoalquilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^3 junto con R^4 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^4 junto con R^3 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, trialquilsililo, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino;

L es un enlace o grupo alquileno lineal (1-8), opcionalmente sustituido con alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, en el que una o dos unidades de metileno (-CH_2-) del grupo alquileno lineal están opcionalmente sustituidas por O, S o NH; y

R^Q es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido;

en el que alquilo inferior es un alquilo de 1-6 carbonos; alquilo sustituido es un alquilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino;

alcoxi inferior es un alcoxi de 1-6 átomos de carbono;

vinilo sustituido es un grupo -CH=CH_2 sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino;

fenilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, carbonilo, hidroxicarbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, benciloxi, piperidino opcionalmente sustituido, (alcoxi inferior)-carbonilo, y (alquil inferior)-carbonilamino;

resto carbocíclico opcionalmente sustituido es un resto carbocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, azúcar y fosfoazúcar;

resto heterocíclico opcionalmente sustituido es un resto heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, azúcar y fosfoazúcar, y

resto heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos opcionalmente sustituido, es un resto heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, azúcar y fosfoazúcar.

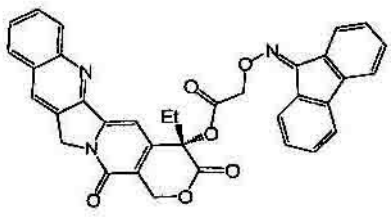
[0014] En una realización, uno de R^2, R^4 o R^5 es (2-hidroxietilamino)metilo.

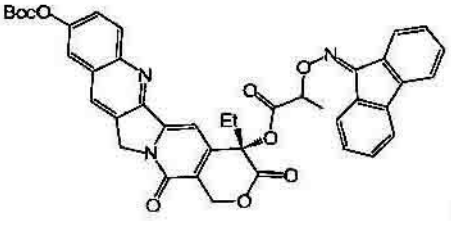
[0015] En una realización, R^1 es aromático.

[0016] En una realización, R^1 es un resto carbocíclico opcionalmente sustituido.

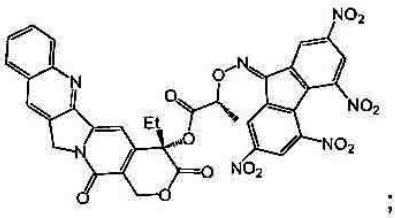
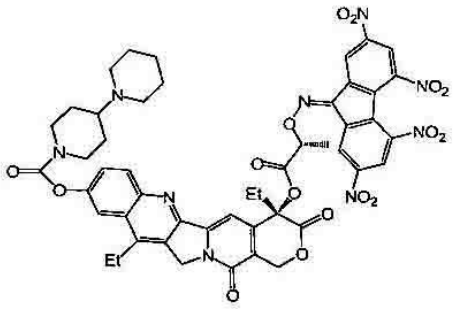
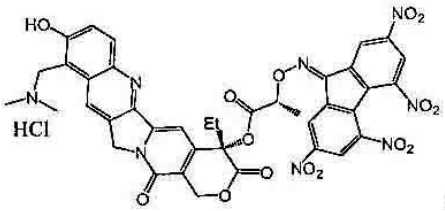
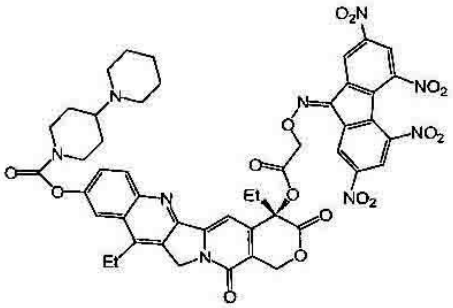
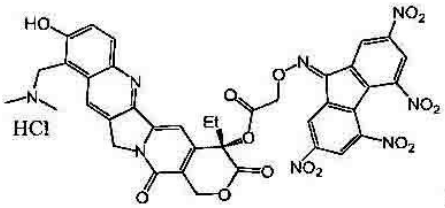
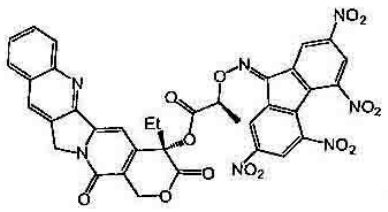
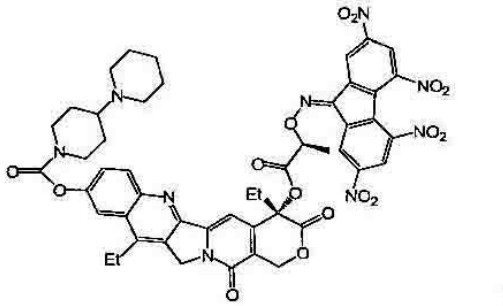
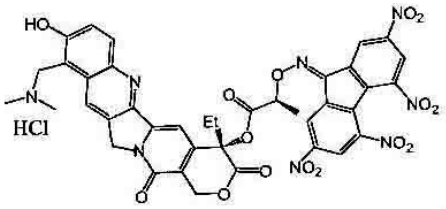
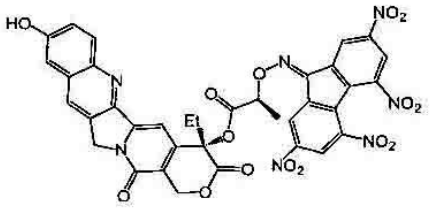
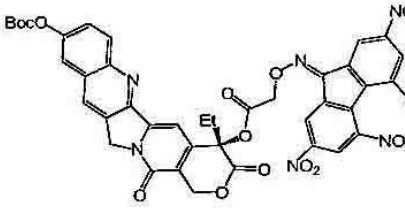
[0017] En una realización, X es un enlace covalente.

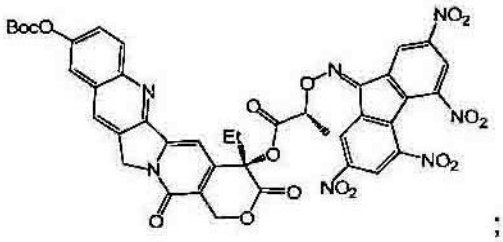
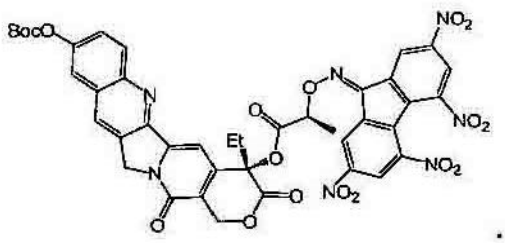
[0018] En una realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



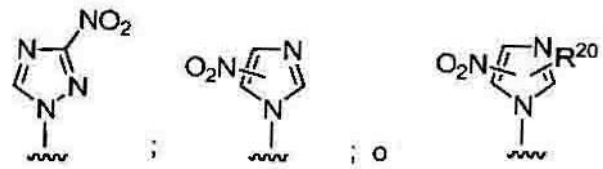
;


;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

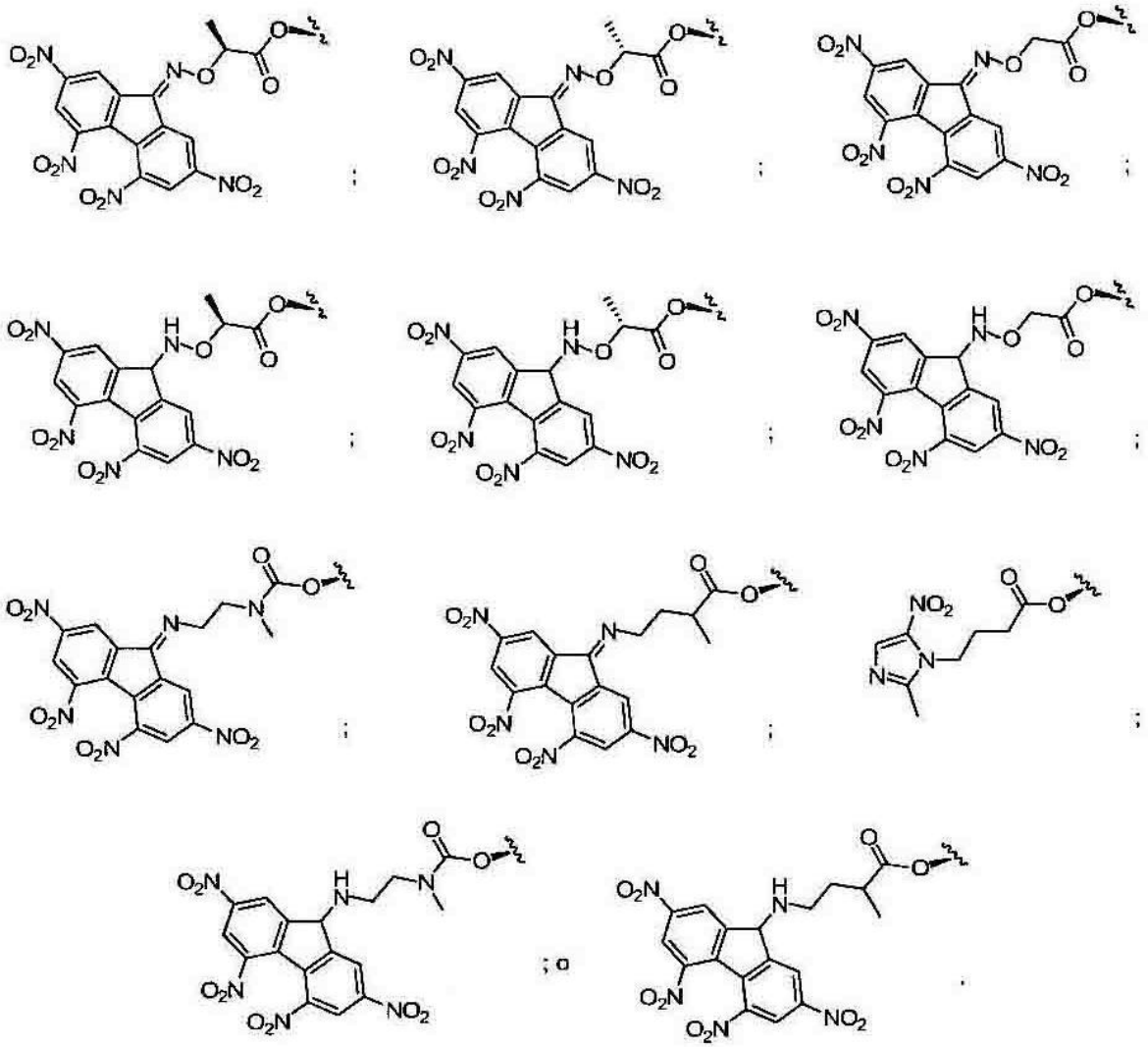



[0019] En una realización, R^1 o R^Q es:



en los que R^{20} es halógeno, alquilo o alquilo sustituido.

[0020] En una realización $R^1Y-(T)_n-X-C(O)O-$ es:



[0021] En una realización:

R^2 es hidrógeno;

R^3 es $CH_2NR^7R^8$ (en el que cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o dialquilamino(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), $NR^{10}R^{11}$ (en el que cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxialquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), o dialquilaminoalquilo;

R^4 es alcoxi inferior, hidroxi, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno o junto con R^4 es metilendioxi; y

R^6 es hidrógeno.

[0022] En una realización:

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^4 es alcoxi inferior, hidroxi, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno o junto con R^4 es metilendioxi; y

R^6 es hidrógeno.

[0023] En una realización:

R^2 es alquilo inferior;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar o fosfoazúcar;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

[0024] En una realización:

R^2 es tri-(alquil inferior)-sililo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar o fosfoazúcar;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

[0025] Un segundo aspecto de la invención, es una composición que comprende un compuesto del primer aspecto, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0026] Un tercer aspecto de la invención, es un compuesto del primer aspecto para usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

[0027] Un cuarto aspecto de la invención, es un compuesto del primer aspecto para usar en un procedimiento de tratamiento de un trastorno de cáncer en un sujeto que tiene un tumor.

[0028] En una realización, el tratamiento comprende además exponer el tumor en el sujeto a una dosis unitaria de radiación.

[0029] Un quinto aspecto de la invención es el uso de un compuesto del primer aspecto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de cáncer en un sujeto que tiene un tumor.

[0030] En una realización, el tratamiento comprende además exponer el tumor en el sujeto a una dosis unitaria de radiación.

[0031] Un sexto aspecto de la invención, es un compuesto del primer aspecto para usar en un procedimiento de tratamiento de un neoplasma, en el que el tratamiento comprende:

a) administrar el compuesto a un sujeto; y

b) exponer dicho sujeto a una dosis unitaria de radiación.

[0032] Un séptimo aspecto de la invención, es el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasma, en el que el tratamiento comprende:

a) administrar el compuesto a un sujeto; y

b) exponer dicho sujeto a una dosis unitaria de radiación.

[0033] Un octavo aspecto de la invención, es un compuesto del primer aspecto para usar en un procedimiento de sensibilización de las células tumorales de un paciente a la radiación, en el que el procedimiento comprende:

a) administrar el compuesto a un sujeto; y

b) exponer dicho sujeto a una dosis unitaria de radiación.

[0034] Un noveno aspecto de la invención, es el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para usar en un procedimiento de sensibilización de las células tumorales de un sujeto a la radiación, en el que el tratamiento comprende:

a) administrar el compuesto a un sujeto; y

b) exponer dicho sujeto a una dosis unitaria de radiación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0035]

La figura 1 es una gráfica que representa el efecto de quimioradiosensibilización in vivo del compuesto 13 en tumores de adenocarcinoma mamario de ratón MTG-B, como se describe en el ejemplo 14.

La figura 2 es una gráfica que representa la actividad quimioterapéutica in vitro del compuesto 13 en células de cáncer de mama humano MCF-7, como se describe en el ejemplo 15.

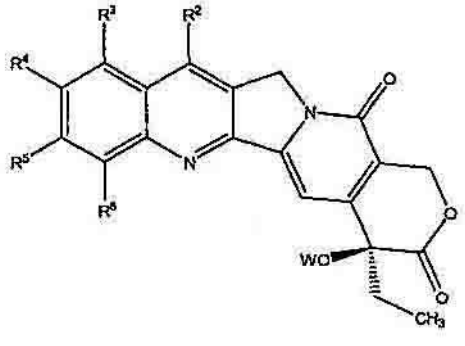
La figura 3 es una gráfica que representa la dosis máxima tolerada (DMT) del compuesto 13, topotecán, camptotecina y cisplatino, como se describe en el ejemplo 16.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0036] En el presente documento se describe un procedimiento de sensibilización a la radiación de células tumorales en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento, a) administrar al sujeto que lo necesite un compuesto basado en camptotecina que comprende uno o más grupos con afinidad electrónica radiosensibilizadores; y b) exponer las células tumorales en el sujeto a una dosis unitaria de radiación.

[0037] También se describen en el presente documento procedimientos de sensibilización de células tumorales a la radiación, comprendiendo dicho procedimiento: a) administrar a un sujeto humano o animal que lo necesite un

compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que tiene la fórmula (I), a continuación, y b) exponer el sujeto a una dosis unitaria de radiación ionizante. Preferiblemente, las etapas a) y b) se aplican de acuerdo con un plan de tratamiento eficaz para producir un efecto antineoplásico sinérgico.



(I)

en la que W es alquil-C(O)-, o R^1Y-L-C(O)-, con la condición de que cuando W es alquil-C(O)-, al menos uno de R^2, R^3, R^4, R^5 o R^6 es nitro;

L es un enlace o un grupo alquileno lineal (1-8), opcionalmente sustituido con alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, en el que 1 ó 2 unidades de metileno (-CH_2-) del grupo alquileno lineal están opcionalmente sustituidas por O, S o NH;

Y es =NO-, -N(H)O-, =N-, NR-, O, S, o un enlace;

R es H, alquilo, o alquilo sustituido;

R^1 es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, tri(alquil inferior)-sililo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, (alquil inferior)-carbonilamino, (alquil inferior)-carboniloximetilo, (alquilo inferior)-carboniloximetilo opcionalmente sustituido, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, alcoxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, benzoilmetilo, bencilcarboniloximetilo, (alquil inferior)iminometilo o (alcoxi inferior)metilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, $CH_2NR^7R^8$ (en el que cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo inferior, aminalquilo inferior, o mono o dialquilamino(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), CH_2R^9 (donde R^9 es alcoxi inferior, ciano, aminoalcoxi inferior, mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alcoxi inferior), alquiltio inferior, amino-(alquiltio inferior), o mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alquiltio inferior), $NR^{10}R^{11}$ (en el que cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxialquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), trialquilsililo, dialquilaminoalquilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino o R^3 junto con R^4 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona; y

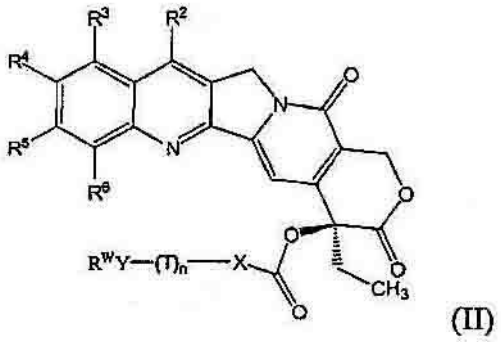
R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^4 junto con R^3 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, trialquilsililo, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, alquilo inferior sustituido, aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^5 junto con R^4 es metilendioxi;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino; y

R^Q es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituidos.

[0038] También se describe en el presente documento compuestos de fórmula (II), a continuación:



(II)

en la que

X es un O, S, -NR-, o un enlace covalente;

Y es =NO-, -N(H)O-, =N-, -NR-, O, S, o un enlace covalente;

T es independientemente CRR;

cada uno de R y R' se selecciona independientemente de hidrógeno, $alquilo_{1-4}$, y $alquilo_{1-4}$ sustituido;

n es un número entero de 0 a 8;

R^1 es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido; con la condición de que cuando X es un enlace, Y es =NO-, -N(H)O-, =N- o S;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, tri-(alquil inferior)-sililo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, (alquil inferior)-carbonilamino, (alquil inferior)-carboniloximetilo, (alquil inferior)-carboniloximetilo opcionalmente sustituido, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, alcoxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloximetilo, benzoilmetilo, bencilcarboniloximetilo, (alquil inferior)-iminometilo o (alcoxi inferior)-metilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, $CH_2NR^7R^8$ (donde cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono o dialquilamino-(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), CH_2R^9 (donde R^9 es alcoxi inferior, CN, amino alcoxi inferior, mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alcoxi inferior), alquiltio inferior, amino-(alquiltio inferior), o mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alquiltio inferior), $NR^{10}R^{11}$ (donde cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxialquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), trialquilsililo, dialquilaminoalquilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^3 junto con R^4 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior

sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^3 junto con R^4 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, trialquilsililo, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior)- aminometilo sustituido; o (alquil inferior)-carbonilamino;

L es un enlace o un grupo alquileno lineal (1-8), opcionalmente sustituido con alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, en el que 1 ó 2 unidades de metileno (-CH_2-) del grupo alquileno lineal están opcionalmente sustituidas por O, S o NH; y

R^Q es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido.

[0039] También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (II) como se ha definido antes, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se describen en el presente documento procedimientos para tratar un trastorno de cáncer en un sujeto que tiene un tumor, que comprende administrar al sujeto humano o animal dicha composición farmacéutica. En una realización preferida, este procedimiento comprende además exponer el tumor en el sujeto a una dosis unitaria de radiación.

[0040] También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar un neoplasma, que comprende: a) administrar a un sujeto humano o animal que lo necesite un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que tenga la fórmula (I), como se ha definido antes, y b) exponer al sujeto a una dosis unitaria de radiación ionizante.

1. Visión general

[0041] Hay varios aspectos de esta invención. Uno se basa en el descubrimiento de que algunos compuestos basados en camptotecina conocidos son útiles para el tratamiento de un neoplasma en sujetos mamíferos, por administración de dichos compuestos a los sujetos en combinación con radioterapia, es decir, el tratamiento de tumores con sustancias radiactivas o radiación de una fuente externa al sujeto. Otro aspecto se basa en el descubrimiento de que los compuestos basados en camptotecina se pueden modificar colocando al menos un grupo con afinidad electrónica en la estructura de la camptotecina para potenciar su valor en combinación con la radioterapia. Otro aspecto de la invención se basa en el descubrimiento de que determinados compuestos nuevos son útiles para tratar el cáncer, por administración de los nuevos compuestos solos o en combinación con radioterapia. Estos descubrimientos conducen a otros aspectos de la invención discutidos en lo sucesivo.

2. Definiciones

[0042] El término "radiosensibilizador" se refiere a un compuesto o medicamento que es capaz de aumentar la sensibilidad de una célula tumoral a la radiación ionizante, mejorando así la probabilidad de destrucción de la célula tumoral tras la exposición a dicha radiación.

[0043] La expresión "radiación ionizante" es la adoptada de forma convencional en el campo terapéutico del tratamiento del cáncer e incluye fotones que tienen suficiente energía para ionizar enlaces químicos, tales como, por ejemplo, rayos α, β y γ (conocidos también como rayos alfa, beta y gamma) de núcleos radiactivos, así como rayos X. La radiación puede ser de LET alta (transferencia de energía lineal) o LET baja. LET es la energía transferida por unidad de longitud de la distancia. Se dice que la LET alta es radiación densamente ionizante y se dice que la LET baja es radiación ionizante de forma dispersa. Los ejemplos representativos de LET alta son neutrones y partículas α. Los ejemplos representativos de LET baja son rayos x y rayos γ. La radiación LET baja que incluye tanto los rayos X como los rayos γ, se usa lo más habitualmente para radioterapia de pacientes con cáncer. La radiación se puede usar para terapia de radiación externa que se da normalmente a un paciente ambulatorio o para terapia de radiación interna que usa radiación que se pone muy cerca o dentro del tumor. En el caso de la terapia de radiación interna, la fuente de radiación normalmente está sellada en un pequeño contenedor llamado un implante. Los implantes pueden ser en forma de alambres finos, tubos de plástico llamados catéteres, cintas, cápsulas o semillas. El implante se pone directamente en el cuerpo. La terapia de radiación interna puede requerir quedarse en el hospital. La fuente de radiación ionizante se proporciona como una dosis unitaria de radiación y preferiblemente es un tubo

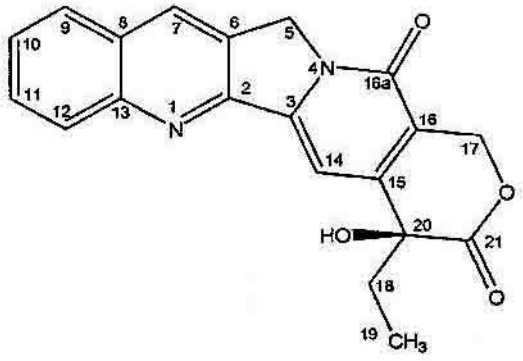
de rayos X puesto que proporciona muchas ventajas, tales como dosificación conveniente ajustable, donde la fuente se puede encender y apagar fácilmente, problemas de eliminación mínimos, y similares. Una dosis unitaria de radiación se mide en general en gray (Gy). La fuente de radiación ionizante también puede comprender un radioisótopo, tal como una fuente de radioisótopos sólida (p. ej., alambre, tira, gránulo, semilla, perla o similares) o un balón lleno de líquido radioisotópico. En este último caso, el balón se ha configurado especialmente para prevenir la fuga del material radioisotópico del balón en el lumen del cuerpo o torrente sanguíneo. Además, la fuente de radiación ionizante puede comprender un receptáculo en el cuerpo del catéter para recibir los materiales radioisotópicos tales como gránulos o líquidos. El material radioisotópico se puede seleccionar para que emita radiación α, β y γ. Normalmente, se prefieren la radiación α y β, puesto que pueden ser absorbidas rápidamente por el tejido de alrededor y no penetrarán sustancialmente más allá de la pared del lumen del cuerpo que se trata. Por consiguiente, se puede eliminar sustancialmente la irradiación adicional del corazón y de otros órganos adyacentes a la región de tratamiento. El número total de unidades proporcionadas será una cantidad determinada por el experto en el tratamiento para que sea terapéuticamente eficaz, usando radiación ionizante. Esta cantidad variará con el sujeto y las células malignas o neoplasma que se trate. La cantidad puede variar, pero un paciente puede recibir una dosificación de aproximadamente 30-75 Gy a lo largo de varias semanas.

[0044] La expresión "efecto antineoplásico" se refiere a inhibir o retardar el crecimiento de una célula maligna, o en el caso de un sujeto que tiene un tumor maligno, se disminuye la velocidad de crecimiento tumoral, se reduce el volumen de dicho tumor, o se elimina enteramente el tumor.

[0045] La expresión "afinidad electrónica" se refiere a la atracción que tiene un resto por electrones que hace que el resto con afinidad entre y permanezca en combinación química con uno o más electrones. Típicamente, un resto con afinidad electrónica se puede reducir químicamente (es decir, un grupo oxidante). En el presente documento se presentan restos con afinidad electrónica representativos.

[0046] "Sinérgico" como se usa en el presente documento, significa que los resultados terapéuticos del tratamiento de un neoplasma en un sujeto con (i) un radiosensibilizador en combinación con (ii) radiación ionizante, mejoran con respecto a lo que se obtendría sumando los resultados de (i) solo y (ii) solo. La mejora puede ser mejor efecto antineoplásico u otros resultados beneficiosos.

[0047] El término "CPT" es una abreviatura de camptotecina, también conocida como (S)-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona. El compuesto se obtiene fácilmente de numerosas fuentes, p. ej., Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. La fórmula química de la camptotecina y su sistema de numeración son los siguientes:



[0048] En la estructura anterior, y en el resto de la solicitud, el enlace en cuña (por ejemplo, el enlace que muestra la unión del grupo hidroxilo a C20) indica su unión a un carbono quiral y está saliendo del plano. De forma análoga, un enlace de trazos indica su unión a un carbono quiral y que está hacia dentro del plano. El compuesto tiene un hidroxi en la posición 20 que se esterifica para hacer los compuestos descritos en el presente documento.

[0049] El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, un "alquilo C1-6" o un "alquilo de 1-6 carbonos" o "Alk 1-6" se referirán a cualquier grupo alquilo que contiene de 1 a 6 carbonos en la estructura. "Alquilo C1-20" se refiere a cualquier grupo alquilo que tiene de 1 a 20 carbonos. El alquilo puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada. Alquilo inferior se refiere a un alquilo de 1-6 carbonos. Los ejemplos representativos de radicales alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo y similares. Alquilo superior se refiere a los alquilos de 7 átomos de carbono y superiores. Estos incluyen n-

heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-eicosilo, y similares, junto con variaciones ramificadas de los mismos. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieren significativamente con la preparación de los compuestos que están dentro del alcance de esta invención y que no reducen significativamente la eficacia de los compuestos. El alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi y (alquil inferior)-carbonilamino.

[0050] El término "alquileno" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos, saturados, divalentes, que tienen preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono y que son de cadena lineal o ramificada. Este término se ilustra mediante grupos lineales tales como metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2CH_2-), n-propileno (-$CH_2CH_2CH_2$-) y grupos ramificados tales como iso-propileno (-$CH_2CH(CH_3)$-) o (-$CH(CH_3)CH_2$-) y similares.

[0051] El término "alcoxi" se refiere a un radical monovalente de fórmula RO-, donde R es un alquilo como se define en el presente documento. Alcoxi inferior se refiere a un alcoxi de 1-6 átomos de carbono, y alcoxi superior es un alcoxi de 7 o más átomos de carbono. Los radicales alcoxi inferior representativos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, amiloxi, sec-butoxi, terc-butoxi, terc-pentiloxi, y similares. Los radicales alcoxi superiores incluyen los que corresponden a los radicales alquilo superiores expuestos en el presente documento. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente con la preparación de los compuestos que están dentro del alcance de esta invención, y que no reduzcan significativamente la eficacia de los compuestos. El alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino.

[0052] El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado, alicíclico, monovalente, que tiene 3 o más carbonos formando el anillo. Aunque los compuestos de cicloalquilo conocidos pueden tener hasta 30 o más átomos de carbono, en general habrá de 3 a 7 carbonos en el anillo. Estos últimos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente con la preparación de los compuestos que están dentro del alcance de esta invención, y que no reduzcan significativamente la eficacia de los compuestos. El cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino.

[0053] El término "hidroxicarbonilo" es un radical monovalente que tiene la fórmula -C(O)OH.

[0054] El término "(alcoxi inferior)-carbonilo" es un radical monovalente que tiene la fórmula -C(O)OAlk, en el que Alk es alquilo inferior.

[0055] El término "(alcoxi inferior)-carboniloxi" es un radical monovalente que tiene la fórmula -OC(O)OAlk, en el que Alk es alquilo inferior.

[0056] El término "azúcar" se refiere a un radical monovalente formado por eliminación de un hidrógeno de cualquier grupo hidroxi de un monosacárido, disacárido, oligosacárido o polisacárido. La unidad de monosacárido que es una parte de un disacárido, oligosacárido o polisacárido, puede ser un isómero D o L que existe en una forma cíclica de 5 miembros (furanosa) o una forma cíclica de 6 miembros (piranosa). Los ejemplos representativos de monosacáridos incluyen glucosa, fructosa, manosa y galactosa. Los ejemplos representativos de disacáridos incluyen lactosa, maltosa y sacarosa. Los oligosacáridos pueden contener 3-20 unidades de monosacárido unidas entre sí, más preferiblemente 3-15 unidades de monosacárido unidas entre sí. Los ejemplos representativos de oligosacáridos incluyen maltotetraosa y ciclodextrina. Los ejemplos representativos de polisacáridos incluyen amilosa, almidón y celulosa.

[0057] El término "fosfoazúcar" se refiere a un radical monovalente formado por eliminación de un hidrógeno de cualquier grupo hidroxi de un monosacárido o un ácido fosfórico, en el que el monosacárido está unido al ácido fosfórico por un enlace éter. El monosacárido puede ser un isómero D o L que existe en una forma cíclica de 5 miembros (furanosa) o una forma cíclica de 6 miembros (piranosa). Los ejemplos representativos de monosacáridos se han expuesto antes.

[0058] El término "(alcoxi inferior)-carboniloxi" es un radical monovalente que tiene la fórmula -OC(O)Alk, en el que Alk es alquilo inferior.

[0059] El término "(alquil inferior)-carbonilamino" es un radical monovalente que tiene la fórmula -NHC(O)Alk, en el que Alk es alquilo inferior.

[0060] La expresión "(alquil inferior sustituido)-aminometilo" es un radical monovalente que tiene la fórmula $-CH_2NHAlk$, en la que Alk es un alquilo inferior sustituido. Los ejemplos representativos de (alquil inferior sustituido)-aminometilo incluyen (tris(hidroximetil)metilamino)metilo, (bis(hidroximetil)metilamino)metilo, y (2-hidroxietilamino)metilo.

[0061] Un sustituyente "halógeno" es un radical halógeno monovalente seleccionado de cloro, bromo, yodo y flúor. Un compuesto "halogenado" es uno sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. En general se prefiere el cloro.

[0062] Un radical "1-naftilo" o "2-naftilo" es un radical formado por eliminación de un hidrógeno de la posición 1 ó 2 de una estructura de naftaleno, respectivamente. Está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, formilo, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino.

[0063] Un "fenilo" es un radical formado por eliminación de un hidrógeno de un anillo de benceno. El fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, carbonilo, hidroxicarbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, benciloxi, piperidino opcionalmente sustituido, (alcoxi inferior)-carbonilo, y (alquil inferior)-carbonilamino.

[0064] Un "amino cíclico" es un radical monovalente de un anillo de amina cíclica de 5, 6 ó 7 miembros, saturado, que no tiene más de un heteroátomo adicional tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos representativos incluyen, p. ej., 1-pirrolidino, 1-piperidino, morfolino, piperazino, y similares. Estos pueden estar sustituidos o no sustituidos. Si están sustituidos, en general no tienen más de 2 sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, cicloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fenilo (sustituido o no sustituido), bencilo (sustituido o no sustituido), aminocarbonilmetilo, (alquilo inferior)-aminocarbonilmetilo, amino, mono o di-(alquil inferior)-amino, o amino cíclico.

[0065] "Radical monovalente" se refiere a la unión del radical por un enlace sencillo.

[0066] "Radical divalente" se refiere a la unión del radical por un doble enlace.

[0067] "Heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno, azufre o cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre.

[0068] "Ciano" se refiere a un radical -CN monovalente.

[0069] "Nitro" se refiere a un radical $-NO_2$ monovalente.

[0070] "Amino" se refiere a un radical $-NH_2$ monovalente.

[0071] "Formilo" se refiere a un radical -CHO monovalente.

[0072] "Tri-(alquil inferior)-sililo" se refiere a un radical sililo monovalente sustituido con 3 grupos alquilo inferiores, donde los grupos alquilo inferiores pueden ser iguales o diferentes.

[0073] "(Alquil inferior)-carboniloximetilo" se refiere a un radical $-CH_2C(O)$(alquilo inferior) monovalente.

[0074] "Vinilo sustituido" se refiere a un grupo $-CH=CH_2$ sustituido donde uno o más de los grupos CH están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino.

[0075] "Hidroxi" se refiere a un radical OH monovalente.

[0076] "Resto carbocíclico" se refiere a un radical de anillo monovalente o divalente, de 3-18 miembros, donde todos los átomos del anillo son carbonos, y puede ser totalmente saturado, parcialmente saturado o insaturado (es decir, de naturaleza aromática). El radical carbocíclico está unido a través de un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado por un enlace sencillo o doble. Los grupos carbocíclicos pueden estar condensados, conteniendo 2, 3 ó 4 anillos, donde los anillos condensados son independientemente saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los ejemplos de grupos carbocíclicos incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y tetracenilo. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente

con la preparación de los compuestos que están dentro del alcance de esta invención, y que no reduzcan significativamente la eficacia de los compuestos. El radical está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, azúcar y fosfoazúcar.

[0077] Un "carbamoiloxi" es un radical monovalente de fórmula $R_{13}R_{14}NC(O)O$- (es decir, un aminocarboniloxi) donde R_{13} y R_{14} juntos forman un amino cíclico con el átomo de nitrógeno, o cada uno de R_{13} y R_{14} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, aminoalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo (sustituido o no sustituido), o bencilo (sustituido o no sustituido). Los ejemplos incluyen aminocarboniloxi, metilaminocarboniloxi, dimetilaminocarboniloxi, [4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi, 1-morfolinocarboniloxi, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinacarboniloxi, y otros reconocidos por el experto en la materia o descritos en el presente documento.

[0078] "Heterocíclico" es un radical monovalente o divalente de un grupo de anillo de 3-10 miembros, que contiene al menos un heteroátomo en el anillo y puede estar totalmente saturado, parcialmente saturado o insaturado (es decir, de naturaleza aromática). El heterociclo está unido por un átomo de carbono o heteroátomo por un enlace sencillo o doble. El heteroátomo en el heterociclo, tal como el N, puede existir opcionalmente como un N-óxido o el S puede existir opcionalmente como un sulfóxido o una sulfona.

[0079] Un "anillo heterocíclico de 5 miembros" es un radical monovalente o divalente de un anillo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo en el anillo, y puede ser totalmente saturado, parcialmente saturado o insaturado (es decir, de naturaleza aromática). En general, el heterociclo contendrá como máximo 2 heteroátomos. El heterociclo está unido por un átomo de carbono o heteroátomo por un enlace sencillo o doble. Los ejemplos representativos de heterociclos de 5 miembros insaturados con solo un heteroátomo incluyen 2- o 3-pirrolilo, 2- o 3-furanoilo, y 2- o 3-tiofenilo. Los radicales parcialmente saturados o completamente saturados correspondientes incluyen 3-pirrolin-2-ilo, 2- o 3-pirrolidinilo, 2- o 3-tetrahidrofuranoilo, y 2- o 3-tetrahidrotiofenilo. Los radicales heterocíclicos de 5 miembros insaturados representativos que tienen 2 heteroátomos incluyen imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y similares. También están incluidos los correspondientes radicales completamente saturados y parcialmente saturados. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente con la preparación de los compuestos que están dentro del alcance de esta invención y que no reduzcan significativamente la eficacia de los compuestos. El anillo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, azúcar y fosfoazúcar.

[0080] Un "anillo heterocíclico de 6 miembros" es un radical monovalente o divalente de un anillo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, y puede ser totalmente saturado, parcialmente saturado o insaturado (es decir, de naturaleza aromática). En general, el heterociclo contendrá como máximo 2 heteroátomos. El heterociclo está unido por un átomo de carbono o heteroátomo por un enlace sencillo o doble. Los ejemplos representativos de heterociclos de 6 miembros insaturados con solo un heteroátomo incluyen 2-, 3-, o 4-piridinilo, 2H-piranilo, y 4H-piranilo. Los radicales parcialmente saturados o completamente saturados correspondientes incluyen 2-, 3-, o 4-piperidinilo, 2-, 3-, o 4-tetrahidropiranilo, y similares. Los radicales heterocíclicos de 6 miembros insaturados representativos que tienen 2 heteroátomos incluyen 3- o 4-piridazinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, y similares. También están incluidos los correspondientes radicales completamente saturados y parcialmente saturados, p. ej., 2-piperazina. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente con la preparación de los compuestos que están dentro del alcance de esta invención y que no reduzcan significativamente la eficacia de los compuestos. El anillo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, azúcar y fosfoazúcar.

[0081] Un "resto heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos" es un radical monovalente o divalente que es polinuclear en cuanto que los anillos adyacentes comparten un par de átomos, en general átomos de carbono. Al menos uno de los anillos será heterocíclico en cuanto que tendrá un átomo que no es carbono tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. El sistema anular puede contener de 9 a 18 átomos. El heterociclo está unido por un átomo de carbono o heteroátomo de uno de los anillos por un enlace sencillo o doble. Un sistema heterocíclico de 2 anillos en general tendrá 9 ó 10 átomos incluidos en el anillo. Los ejemplos de dicho sistema de 2 anillos incluyen quinolina, isoquinolina, purina, indolizina, 4H-quinolizina, 3H-pirrolizina, cumaran, cumarina, isocumarina, 4-metilcumarina, 3-cloro-H-metilcumarina, cromono, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, indol, y similares. Un sistema de 3 anillos en general tendrá de 12 a 14 átomos incluidos en el anillo. Los ejemplos de dicho sistema de 3 anillos incluyen carbazol, acridina y similares. Un sistema condensado de 4 anillos en general tendrá de 16 a 18 átomos incluidos en la cadena. Los ejemplos de dicho sistema de 4 anillos incluyen isotebaína y similares. El radical puede estar

opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente con la preparación de los compuestos que están dentro del alcance de esta invención y que no reduzcan significativamente la eficacia de los compuestos. El radical está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, azúcar y fosfoazúcar.

[0082] Otros términos químicos tienen su significado convencional como entiende el experto en la materia con orientación de los textos y diccionarios convencionales. Con la nomenclatura convencional que se usa a lo largo de esta descripción, la parte terminal del sustituyente se describe primero, seguida del grupo funcional adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un grupo "aminocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(O)NH_2$, un grupo "(alcoxi inferior)-metilo" se refiere a un grupo $-CH_2$(alcoxi inferior), un grupo "amino(alcoxi inferior)" se refiere a un grupo -(alcoxi inferior)amino, etc.

3. Procedimiento de tratamiento

a. Tipos de cáncer tratados

[0083] En el presente documento se describe el tratamiento del cáncer. Más específicamente, la descripción se dirige al tratamiento de un sujeto, en particular un mamífero tal como un ser humano, que tiene un neoplasma, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto nuevo de fórmula (II) al sujeto, durante un periodo de tiempo suficiente para producir un resultado antineoplásico. El tratamiento puede incluir opcionalmente la etapa de dirigir radiación ionizante al neoplasma. El neoplasma también se puede tratar por administración de un compuesto basado en CPT como se describe en el presente documento, y exposición del neoplasma a una cantidad eficaz de radiación ionizante, es decir, al menos una dosis unitaria.

[0084] El término cáncer se debe considerar en su definición general más amplia como un neoplasma maligno, una masa de tejido anómala, cuyo crecimiento supera y no está coordinada con el de los tejidos normales y persiste de la misma forma excesiva después de cesar el estímulo que provocó el cambio. Se puede añadir que esta masa anormal no tiene finalidad, vive a costa del hospedante y es casi autónoma. Un cáncer también se puede considerar como un tumor maligno. Se encuentra una discusión más detallada de la neoplasia en "Robbins Pathologic Basis of Disease," Sixth Edition, by R. S. Cotran, V. Kumar, y T. Collins, capítulo 8 (W. B. Saunders Company). La siguiente tabla 1 proporciona ejemplos de los tipos de cánceres, es decir tumores malignos o neoplasia, que se pueden tratar administrando un compuesto de esta invención.

TABLA 1

Tejido de origen	Tumor maligno
Compuesto de un tipo de célula parenquimatosa	
Tumores mesenquimatosos	
Tejido conjuntivo y derivados	Fibrosarcoma
	Liposarcoma
	Condrosarcoma
	Sarcoma osteogénico
Tejidos endoteliales y relacionados	
Vasos sanguíneos	Angiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfoangiosarcoma
Membrana sinovial	Sarcoma sinovial
Mesotelio	Mesotelioma
Cubiertas del cerebro	Meningioma invasivo
Células sanguíneas y células relacionadas	
Células hematopoyéticas	Leucemias
Tejido linfoide	Linfomas malignos
Músculo	
Liso	Leiomiosarcoma
Estriado	Rabdomiosarcoma
Tumores epiteliales	
Epitelio escamoso estratificado	Carcinoma de células escamosas o epidermoide
Células basales de la piel o anejos	Carcinoma de células basales
Revestimiento epitelial	
Glándulas o conductos	Adenocarcinoma
	Carcinoma papilar
	Cistadenocarcinoma
Vías respiratorias	Carcinoma broncogénico
	Adenoma bronquial (carcinoide)
Neuroectodermo	Melanoma maligno
Epitelio renal	Carcinoma de células renales
Células hepáticas	Carcinoma hepatocelular
Epitelio del tracto urinario (transicional)	Carcinoma de células transicionales
Epitelio de placenta (trofoblasto)	Coriocarcinoma
Epitelio testicular (células germinales)	Seminoma
	Carcinoma embrionario
Más de una célula neoplásica - tumores mixtos, normalmente derivados de un capa germinal	
Glándulas salivales	Tumor mixto maligno procedente de glándulas salivales
Mama	Cistosarcoma filodes maligno
Primordio renal	Tumor de Wilms
Más de un tipo de célula neoplásica derivadas de más de una capa germinal - teratógeno	
Células totipotentes en gónadas o en restos embrionarios	Teratoma inmaduro, teratocarcinoma

b. Tratamiento con fármaco solo

[0085] Por lo tanto, los nuevos compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de un neoplasma, p. ej., leucemia y tumores sólidos, tales como tumores de colon, colorrectal, ovárico, mamario, prostático, pulmonar, renal y también melanoma. El intervalo de dosificación adoptado dependerá de la vía de administración y de la edad, peso y afección del paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar, por ejemplo, por vía parenteral, por ejemplo, vía intramuscular, intravenosa o por infusión de bolo.

[0086] Como se usa en el presente documento, un paciente o sujeto es un vertebrado que tiene cáncer u otras enfermedades. Preferiblemente, el sujeto es un animal de sangre caliente, en particular un mamífero que incluye tanto seres humanos como mamíferos no humanos. Los ejemplos de mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a animales de granja, tales como vacas, ovejas, cerdos, cabras, caballos y llamas, y mascotas, tales como perros y gatos. Más preferiblemente, el sujeto es un ser humano. Los compuestos se muestran en el presente documento como la fórmula II, y se describen con más detalle en lo sucesivo. Como se describe en el presente documento, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un sujeto que lo necesite, durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un efecto antineoplásico.

[0087] Con los mamíferos, incluyendo seres humanos, las cantidades eficaces se pueden administrar basándose en el área superficial corporal. La interrelación de las dosificaciones varía para animales de diferentes tamaños y especies, y para seres humanos (basado en mg/m^2 de superficie corporal) se describe en E. J. Freireichy col., *Cancer Chemother. Rep*., 50(4):219 (1966). El área superficial corporal se puede determinar aproximadamente a partir de la altura y el peso de un individuo (véase, p. ej., Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y. pp. 537-538 (1970)). Un intervalo de dosis adecuado es de 1 a 1000 mg de equivalente por m^2 de área superficial corporal de un compuesto de la invención, por ejemplo de 50 a 500 mg/m^2.

c. Tratamiento con fármaco y radioterapia

[0088] También se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento de un neoplasma en un sujeto, cuyo procedimiento comprende a) administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, y b) exponer el neoplasma del sujeto a radiación ionizante. El compuesto en general se administra en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con un plan de tratamiento.

[0089] Como se usa en el presente documento, la expresión "plan de tratamiento" se refiere a la cantidad, orden y tiempo en el que se administra al sujeto un compuesto basado en camptotecina y se expone a una dosis unitaria de radiación ionizante. La administración del fármaco y la exposición a la radiación pueden llevarse a cabo de forma que no sea necesariamente secuencial. La exposición a la radiación se puede llevar a cabo después de una sola dosis o de múltiples dosis de un compuesto basado en camptotecina, con el fin de alcanzar resultados óptimos. Para todas las vías de administración, el tiempo exacto de la administración de las dosificaciones así como la exposición a la radiación se pueden variar para lograr resultados óptimos. En general, si se usa Intralipid 20 como vehículo para el derivado de CPT, la dosificación real del derivado de CPT que llega al paciente será menor. Esto se debe a algo de pérdida del derivado de CPT en las paredes de las jeringas, agujas y recipientes de preparación, que es frecuente con la suspensión de Intralipid 20. Cuando se usa un vehículo tal como aceite de semilla de algodón, esta pérdida descrita antes no es tan frecuente porque el derivado de CPT no se adhiere tanto a la superficie de las jeringas, etc. Un experto en la materia alterará de forma rutinaria las cantidades en vista de dicha pérdida de fármaco en las paredes de la jeringa, etc.

[0090] Otra característica importante del procedimiento descrito en el presente documento se refiere a la aparente relativamente baja toxicidad general de los derivados de CPT administrados de acuerdo con las enseñanzas del presente documento. La toxicidad total se puede determinar usado diferentes criterios. Por ejemplo, la pérdida de peso corporal en un sujeto por encima de 10% del peso corporal registrado inicialmente (es decir, antes de tratamiento), se puede considerar como un signo de toxicidad. Además, la pérdida de movilidad y actividad generales y los signos de diarrea o cistitis en un sujeto se pueden interpretar como evidencia de toxicidad.

[0091] También se describe en el presente documento, un procedimiento para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente, cuyo procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se define en el presente documento. Se administra un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto adecuado que necesite estos compuestos, en una dosis terapéuticamente eficaz mediante una vía de administración aceptable en medicina, tal como vía oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal), transdérmica, rectal, por inhalación y similares.

[0092] También se describe en el presente documento el uso de un compuesto basado en camptotecina, como se identifica en el presente documento, para preparar un producto farmacéutico para el tratamiento de un neoplasma en un sujeto, en combinación con radioterapia.

d. Células sensibilizadoras

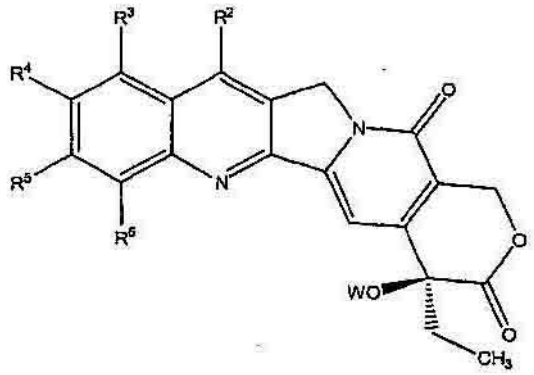
[0093] También se describe en el presente documento un procedimiento de sensibilización de células tumorales a la radiación, comprendiendo dicho procedimiento: a) administrar a un ser humano o un sujeto animal que lo necesite un compuesto que comprende un derivado de camptotecina que comprende uno o más grupos con afinidad electrónica radiosensibilizadores; y b) exponer dicho sujeto a una dosis unitaria de radiación. En algunas realizaciones, las etapas a) y b) se aplican de acuerdo con un plan de tratamiento eficaz para producir un efecto antineoplásico sinérgico. Preferiblemente, al menos uno de los grupos con afinidad electrónica radiosensibilizadores es un resto aromático carbocíclico sustituido con nitro o heterocíclico sustituido con nitro, que está unido a la posición C5, C7, C9, C10, C11, C12 o C20 de la CPT. Los compuestos radiosensibilizadores descritos en el presente documento se preparan por unión del "grupo con afinidad electrónica" a los carbonos C5, C7, C9, C10, C11, C12 o C20 del núcleo del derivado de camptotecina. La longitud y naturaleza del conector entre la camptotecina y el "grupo con afinidad electrónica" se puede alterar. En algunas realizaciones, el resto carbocíclico o heterocíclico es aromático y está preferiblemente en la posición C7, C9, C10, C11, C12 o C20. En algunas realizaciones preferidas, el resto carbocíclico o heterocíclico es el ácido (+) o (-)-2-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenilidenaminooxi)-propiónico (TAPA) o ácido 2-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenilidenaminooxi)-etanoico.

[0094] Los radiosensibilizadores por definición aumentan la sensibilidad de células cancerosas a los efectos tóxicos de radiación ionizante. Sin querer estar limitados a ninguna teoría particular, se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores. Los radiosensibilizadores de células hipóxicas (p. ej., compuestos de 2-nitroimidazol, y compuestos de dióxido de benzotriazina) promueven la reoxigenación del tejido hipóxico y/o catalizan la generación de radicales oxígeno perjudiciales. Los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (p. ej., pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases del ADN y preferiblemente se incorporan en el ADN de las células cancerosas y de esta forma promueven la rotura inducida por iones de la radiación de las moléculas de ADN y/o previenen los mecanismos de reparación de ADN normales. Se han planteado hipótesis de varios otros potenciales mecanismos para los radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad. Se proporciona una discusión de agentes radiosensibilizadores en Rowinsky-EK, *Oncology-Huntingt*., October 1999; 13(10 Suppl 5): 61-70; Chen-A Y y col., *Oncology-Huntingt*. October 1999; 13 (10 Suppl 5): 39-46; Choy-H, *Oncology-Huntingt*. October 1999; 13 (10 Suppl 5): 23-38; y Herscher-L L y col, *Oncology-Huntingt*. October 1999; 13 (10 Suppl 5): 11-22.

[0095] También se proporciona un procedimiento para matar células tumorales en un animal de sangre caliente, que incluye las etapas de administrar al animal de sangre caliente una composición farmacéutica como se ha descrito antes, en una cantidad eficaz para radiosensibilizar las células tumorales, seguido de, después de un intervalo de tiempo suficiente para potenciar la radiosensibilización de las células tumorales, irradiación de las células tumorales con una dosis de radiación eficaz para matar las células tumorales.

[0096] Después de administrar la composición radiosensibilizadora a las células tumorales y el paso de un intervalo de tiempo suficiente para potenciar la radiosensibilización de las células tumorales, las células tumorales se irradian con una dosis de radiación eficaz para destruir las células tumorales. En general, el paciente recibirá una dosificación de radiación total de aproximadamente 60 a 70 Gy a lo largo de 7 a 8 semanas, dándose cada dosis de radiación individual en el espacio de aproximadamente 1 a 4 h después de administración del radiosensibilizador. Dichas secuencias de tratamientos de radiosensibilización e irradiación se repiten según sea necesario para remitir, y de forma óptima, reducir o eliminar, la expansión del tumor maligno.

[0097] También se describen en el presente documento procedimientos de sensibilización de células tumorales a la radiación, comprendiendo dicho procedimiento: a) administrar a un sujeto humano o animal que lo necesite, un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que tiene la siguiente fórmula (I), y b) exponer el sujeto a una dosis unitaria de radiación ionizante. También se describe en el presente documento un procedimiento donde las etapas a) y b) se aplican a un plan de tratamiento eficaz para producir un efecto antineoplásico sinérgico.



(I)

en la que W es alquil-C(O)-, o R^1Y-L-C(O)-, con la condición de que cuando W es alquil-C(O)-, al menos uno de R^2, R^3, R^4, R^5 o R^6 es nitro;

L es un enlace o un grupo alquileno lineal (1-8), opcionalmente sustituido con alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, en el que 1 ó 2 unidades de metileno (-CH_2-) del grupo alquileno lineal están opcionalmente sustituidas por O, S o NH;

Y es =NO-, -N(H)O-, =N-, NR-, O, S, o un enlace;

R es H, alquilo, o alquilo sustituido;

R^1 es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, tri(alquil inferior)-sililo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, (alquil inferior)-carbonilamino, (alquil inferior)-carboniloximetilo, (alquilo inferior)-carboniloximetilo opcionalmente sustituido, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, alcoxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, benzoilmetilo, bencilcarboniloximetilo, (alquil inferior)iminometilo o (alcoxi inferior)metilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, $CH_2NR^7R^8$ (en el que cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo inferior, aminalquilo inferior, o mono o dialquilamino(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), CH_2R^9 (donde R^9 es alcoxi inferior, ciano, aminoalcoxi inferior, mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alcoxi inferior), alquiltio inferior, amino-(alquiltio inferior), o mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alquiltio inferior), $NR^{10}R^{11}$ (en el que cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxialquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), trialquilsililo, dialquilaminoalquilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino o R^3 junto con R^4 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona; y

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^4 junto con R^3 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, trialquilsililo, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, alquilo inferior sustituido, aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^5 junto con R^4 es metilendioxi;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino; y

R^Q es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido.

[0098] En algunas realizaciones, W es R^1Y-L-C(O)-.

[0099] Los grupos R^1 que se pueden incorporar en el derivado de camptotecina activo como se describe por la formula (I) incluyen fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, formilo, alquilo inferior carbonilo, hidroxicarbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, benciloxi, piperazino opcionalmente sustituido, (alcoxi inferior)-carbonilo, y (alquil inferior)-carbonilamino; un sistema heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino; 1- o 2-naftilo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino; o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino. En una realización preferida, R^1 está sustituido con al menos un grupo carbonilo, amido, trifluorometilo, halógeno, nitro, nitroso, sulfonilo, sulfinilo, fosforilo, u oxo. En otras realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste en O-quinona, semiquinona, fluoreno, imidazol, triazol, piridina, benzamida, nicotinamida, óxido de benzotriazina, furano, tiofeno, oxazol, o tiazol, en el que cada uno de los grupos mencionados antes puede estar sustituido o no sustituido. En otras realizaciones R^1 es aromático.

[0100] Preferiblemente, al menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 o R^6 comprende un resto con afinidad electrónica, en el que el resto con afinidad electrónica es un (i) nitro; (ii) resto aromático carbocíclico o heterocíclico que tiene uno o más grupos carbonilo, trifluorometilo, halógeno, nitro, sulfonilo, sulfinilo, fosforilo, óxido o ciano; (iii) resto aromático

heterocíclico que contiene dos o más heteroátomos; (iv) complejo metálico; o (v) grupo organometálico en el que el metal está unido covalentemente al carbono.

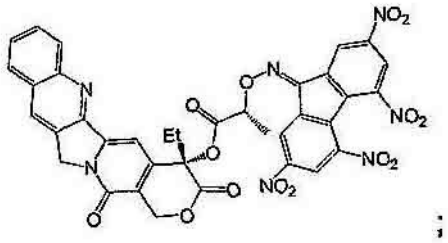
[0101] Los restos con afinidad electrónica aromáticos carbocíclicos o heterocíclicos contienen de 1 a 3 anillos, con un total de 5 a 15 átomos en los anillos. Los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en N, S, O y P. Preferiblemente, los restos con afinidad electrónica aromáticos carbocíclicos o heterocíclicos contienen de 1 a 2 anillos siendo actualmente más preferido 1 anillo. Los restos con afinidad electrónica aromáticos carbocíclicos representativos incluyen grupos fenilo y naftilo que contienen uno o más sustituyentes nitro, halógeno, carbonilo o sulfonilo, siendo el fenilo sustituido con nitro un resto con afinidad electrónica aromático carbocíclico preferido. Los restos con afinidad electrónica aromáticos heterocíclicos representativos incluyen imidazoles, triazoles, piridinas, benzamidas, nicotinamidas, óxidos de benzotriazina, furanos, tiofenos, oxazoles y tiozoles, que tienen uno o más grupos carbonilo, trifluorometilo, halógeno, nitro, sulfonilo, sulfinilo, fosforilo, óxido o ciano, y preferiblemente al menos un grupo nitro.

[0102] Los restos con afinidad electrónica complejos metálicos comprenden preferiblemente Pt^{2+}, Co^{3+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, Pd^{2+}, Cu^{2+}, Ti^{4+} o Zr^{4+} como metal y en general están en dos subgrupos: (a) complejos metálicos de restos con afinidad electrónica aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos discutidos antes, y (b) complejos metálicos de ligandos bidentados que comprenden nitrógeno, carbono o azufre. En general, los complejos metálicos de ligandos bidentados corresponden a la fórmula $-BM^LX_K$ en la que B es un ligando bidentado que contiene nitrógeno, carbono o azufre, M^L es un metal, X es ligando aniónico tal como Cl^- o ^-OAc, y k es 1-4.

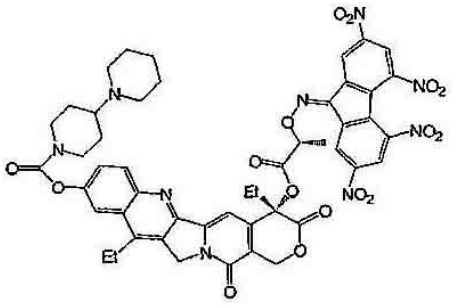
[0103] Los restos con afinidad electrónica organometálicos son radicales de mercurio alifáticos o aromáticos. La preparación y uso de agente radiosensibilizadores que incorporan entidades que contienen mercurio se describe en Shenoy y col., *Cancer Investigation*, 10(6):533-551 (1992) y Bruce y col., *Radiation Res*., 24:473-481 (1965).

[0104] Los restos con afinidad electrónica que son particularmente adecuados para la inclusión en el compuesto de fórmula (I) incluyen O-quinona, semiquinona, fluoreno, imidazol, triazol, piridina, benzamida, nicotinamida, óxido de benzotriazina, furano, tiofeno, oxazol y tiazol, donde cada uno de los grupos mencionados antes puede estar sustituido o no sustituido. En una realización preferida, R^1 se selecciona de este grupo.

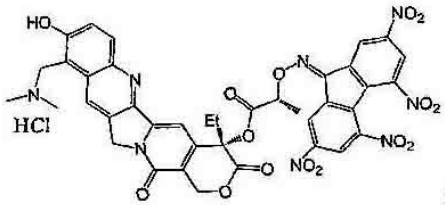
[0105] En una realización particularmente preferida, el procedimiento de sensibilización de células tumorales a la radiación es usando un compuesto basado en camptotecina, seleccionado del grupo que consiste en:



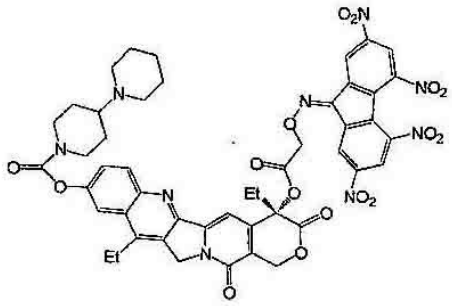
;



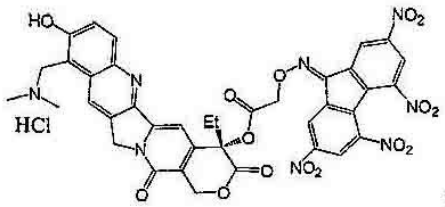
;



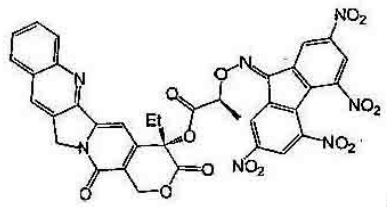
;



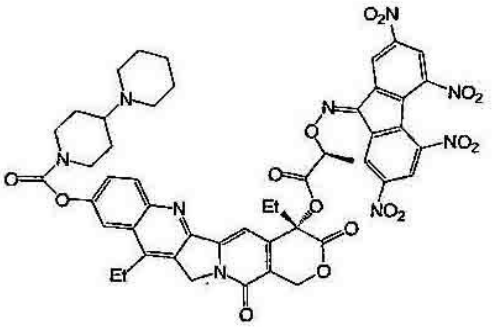
;



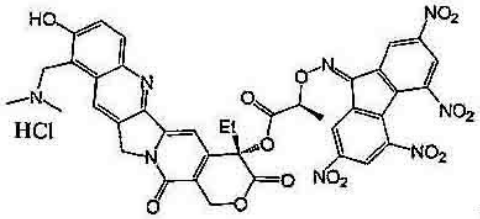
;



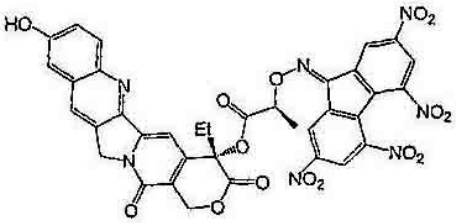
;



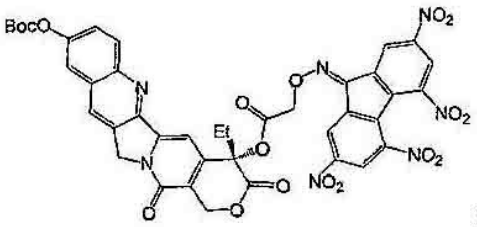
;



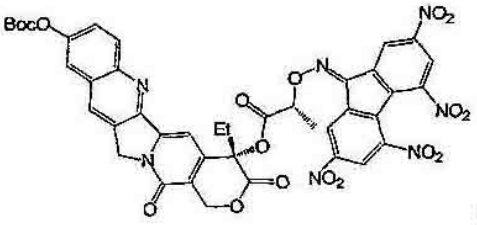
;



;

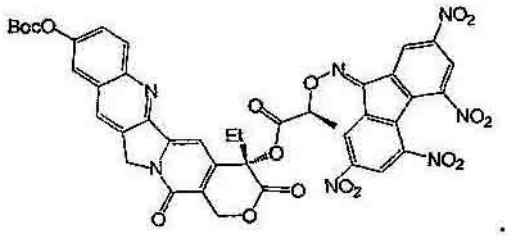


;

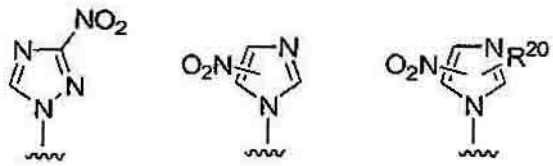


;

y



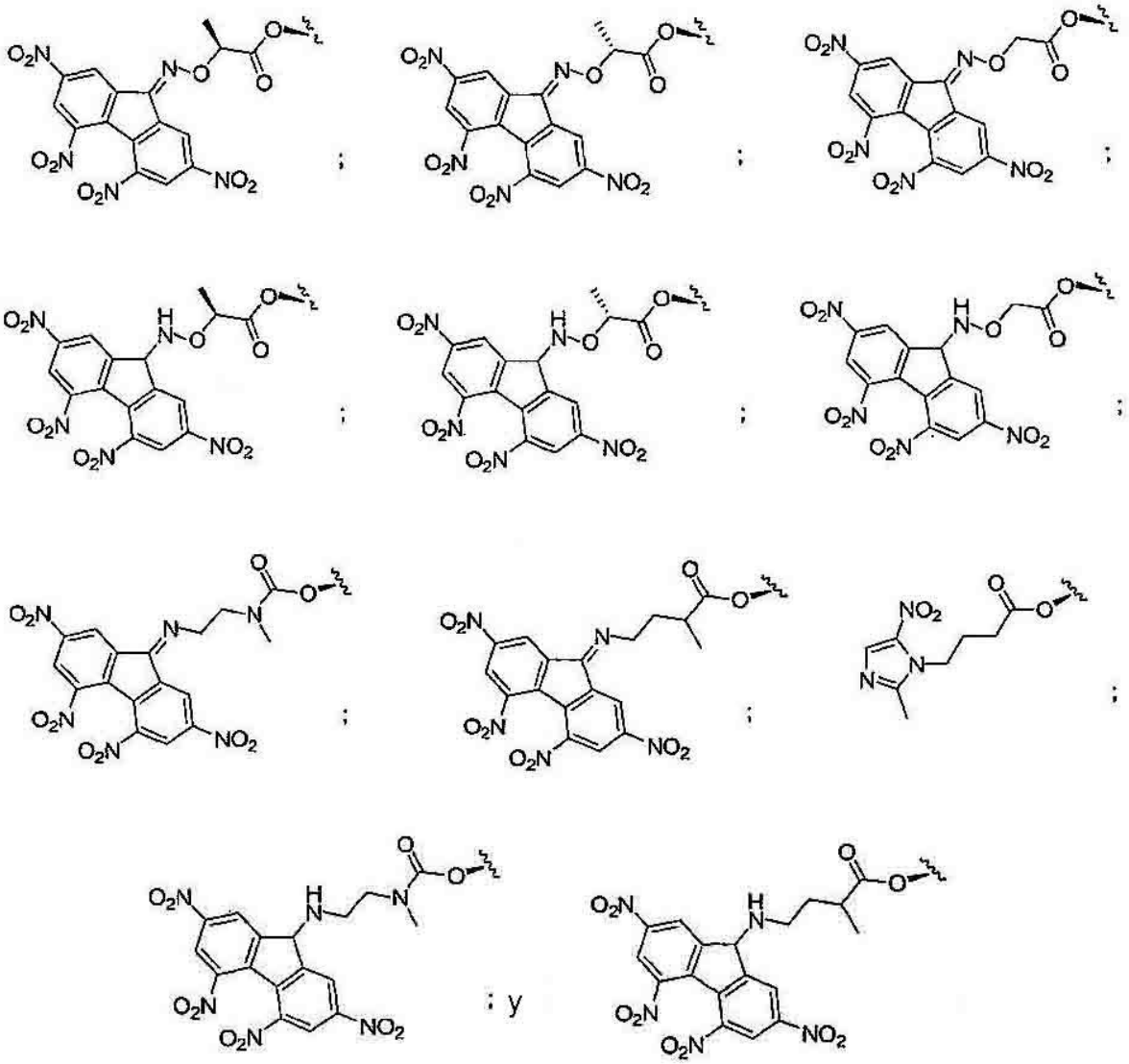
[0106] En otras realizaciones, el resto con afinidad electrónica incluye un R^1 que es un grupo 2-nitroimidazol-1-ilo o 3-nitro-1,2,4- triazol-1-ilo, que tiene la siguiente estructura



en la que R^{20} es halógeno, alquilo o alquilo sustituido.

[0107] Los restos con afinidad electrónica se pueden unir directamente a uno de los carbonos en las posiciones C5, C7, C9, C10, C11, C12 o C20 de la camptotecina o se pueden unir indirectamente mediante un conector. Aunque el conector, L, puede ser cualquier grupo alquileno de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente interrumpido por uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, un conector preferido es $(CH_2)_m$ o $-(T)_n-X-$, en el que X es O, S, -NR-, o un enlace; T es independientemente CRR'; m es un número entero de 0 a 3; n es un número entero de 1 a 3, y cada uno de R y R' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido.

[0108] En una realización particularmente preferida, WO- incluido en la sustitución en la posición 20 del derivado de camptotecina, se selecciona del grupo que consiste en

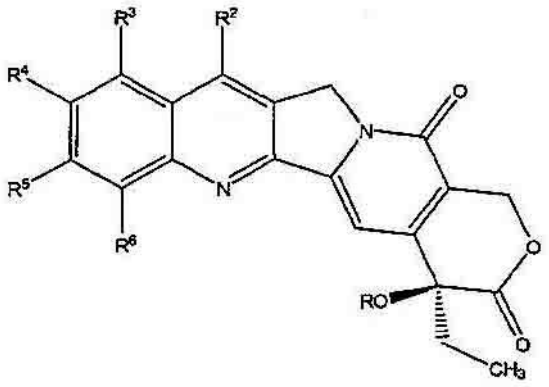


[0109] También se describe en el presente documento, un procedimiento para radiosensibilizar células tumorales. El procedimiento comprende administrar una cantidad radiosensibilizadora de la composición farmacéutica descrita antes a las células tumorales. Relacionado con esto, se proporciona también un procedimiento para matar células tumorales en un animal de sangre caliente, que incluye las etapas de administrar al animal de sangre caliente una composición farmacéutica como se ha descrito antes, en una cantidad eficaz para radiosensibilizar las células tumorales, seguido, después de un intervalo de tiempo suficiente para potenciar la radiosensibilización de las células tumorales, de la irradiación de las células tumorales con una dosis de radiación eficaz para matar las células tumorales.

[0110] Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de derivados de CPT descritos en el presente documento, se pretende que indique aquella cantidad del compuesto para inhibir o retardar el crecimiento de una célula maligna, o en el caso de un sujeto que tiene un tumor maligno, se disminuye la velocidad de crecimiento tumoral, se reduce el volumen de dicho tumor, o se elimina completamente el tumor.

[0111] También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar a un mamífero que padece un neoplasma, por administración al mamífero de un compuesto basado en camptotecina, y dirección de radiación ionizante al neoplasma.

[0112] En general, los compuestos de la patente de EE.UU. nº 6.350.756 se exponen como sigue:



en la que R es R^1 -O- $(CH_2)_m$-, m es un número entero de 1-10 y R^1 es

fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, formilo, alquilo inferior carbonilo, hidroxicarbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, benciloxi, piperazino opcionalmente sustituido, (alcoxi inferior)-carbonilo, y (alquil inferior)-carbonilamino;

un sistema heterocíclico condensado de 2, 3, ó 4 anillos, opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino;

1- o 2-naftilo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino;

un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, RC(O)O (R es como se define en lo que antecede), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, tri-(alquil inferior)-sililo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, (alquil inferior)-carboniloximetilo, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, alcoxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloximetilo, benzoilmetilo, bencilcarboniloximetilo, o (alcoxi inferior)metilo;

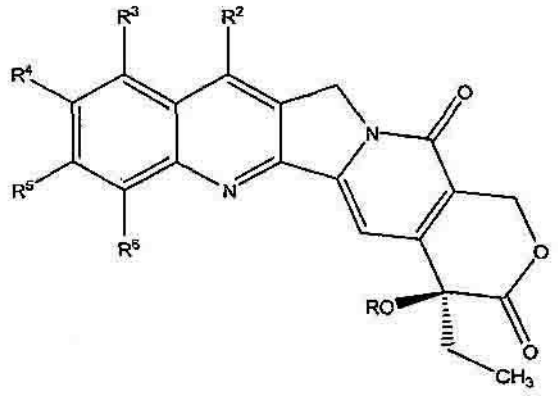
R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, RC(O)O (R es como se define en lo que antecede) ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, $CH_2NR^7R^8$ (donde cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H-, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxi alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o dialquilamino(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), CH_2R^9 (donde R^8 es alcoxi inferior, CN, aminoalcoxi inferior, mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alcoxi inferior), alquiltio inferior, aminoalquiltio inferior, o mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alquiltio inferior), o $NR^{10}R^{11}$ (donde cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxi alquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), dialquilaminoalquilo, (alquil inferior)-carboniloxi-(alquil inferior)-carbonilamino; y

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, RC(O)O (R es como se define en lo que antecede), ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, RC(O)O (R es como se define en lo que antecede) ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, o (alquil inferior)-carbonilamino; y

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, RC(O)O (R es como se define en lo que antecede), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, o (alquil inferior)-carbonilamino.

[0113] Los compuestos de la patente de EE.UU. 6.403.604 son como se exponen a continuación:



en la que R es R^aR^b N-$(CH_2)_m$, m es 2,

R^aR^b junto con el N forman (a) una amina cíclica de 5, 6 ó 7 miembros que no tiene más de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional en el anillo, cuyo anillo está condensado con otro anillo o anillos carbocíclicos, cuyo sistema de anillos condensados está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, cicloalquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, fenilo, fenilo sustituido (sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, carbonilo, hidroxicarbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, benciloxi, piperidino opcionalmente sustituido, (alcoxi inferior)-carbonilo, y (alquil inferior)-carbonilamino), bencilo, bencilo sustituido (sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, carbonilo, hidroxicarbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, benciloxi, piperidino opcionalmente sustituido, (alcoxi inferior)-carbonilo, y (alquil inferior)-carbonilamino), aminocarbonilmetilo, (alquil inferior)-aminocarbonilmetilo, amino, mono o di-(alquil inferior)amino, amino cíclico, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino o (b) un anillo de imida cíclica de 5 ó 6 miembros;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, RC(O)O (R es como se define en lo que antecede), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, tri-(alquil inferior)-sililo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, (alquil inferior)-carboniloximetilo, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, alcoxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloximetilo, benzoilmetilo, bencilcarboniloximetilo, o (alcoxi inferior)-metilo,

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, RC(O)O (R es como se define en lo que antecede), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, $CH_2NR^7R^8$ (donde cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H-, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxi alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o dialquilamino-(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un anillo de amina cíclica saturado de 5, 6 ó 7 miembros que no tiene más de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional, que está opcionalmente condensado con otro anillo o anillos carbocíclicos), CH_2R^9 (donde R^9 es alcoxi inferior, CN, amino alcoxi inferior, mono- o di-(alquil inferior)-amino alcoxi inferior, alquiltio inferior, aminoalquiltio inferior, o mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alquiltio inferior), o $NR^{10}R^{11}$ (donde cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxi alquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un anillo de amina cíclica saturado de 5, 6 ó 7 miembros que no tiene más de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional, que está opcionalmente condensado con otro anillo o anillos carbocíclicos), dialquilaminoalquilo, (alquil inferior)-carboniloxi, o (alquil inferior)-carbonilamino; y

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, RC(O)O (R es como se define en lo que antecede), ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

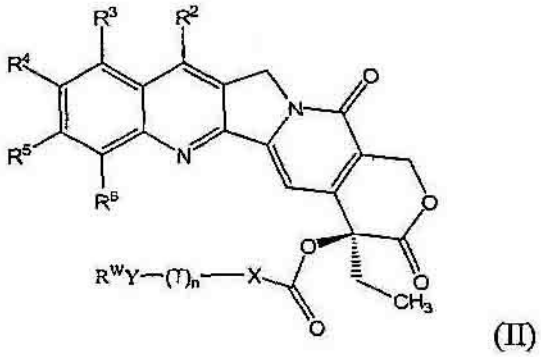
R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, RC(O)O (R es como se define en lo que antecede), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, o (alquil inferior)-carbonilamino; y

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, RC(O)O (R es como se define en lo que antecede), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, o (alquil inferior)-carbonilamino.

[0114] También se describe en el presente documento un procedimiento para potenciar la eficacia de quimioradiosensibilización de un compuesto basado en camptotecina, mediante colocación químicamente de un resto con afinidad electrónica en la posición C5, C7, C9, C10, C11, C12 o C20 de la molécula de camptotecina. La característica de quimioradiosensibilización es la capacidad de un compuesto, cuando se administra a un sujeto que tiene un neoplasma, de ser absorbido por el sujeto y dirigido al neoplasma para hacer que el neoplasma sea más susceptible a la terapia por radiación de lo que sería sin la administración del compuesto al sujeto. Por lo tanto, estos compuestos potenciadores son útiles para tratar a un sujeto que padece un neoplasma, por la administración de dicho compuesto al sujeto y dirección de radiación al neoplasma del sujeto. Preferiblemente, el grupo con afinidad electrónica es un grupo aromático carbocíclico o heterocíclico sustituido con nitro.

4. Compuestos de la invención

[0115] Los compuestos que se describen también en el presente documento son los representados por la fórmula (II) como sigue:



(II)

en la que

X es un O, S, -NR-, o un enlace;

Y es =NO-, -N(H)O-, =N-, NR-, O, S, o un enlace covalente;

T es independientemente CRR';

cada uno de R y R' se selecciona independientemente de hidrógeno, $alquilo_{1-4}$, y $alquilo_{1-4}$ sustituido;

n es un número entero de 0 a 8;

R^1 es resto heterocíclico, arilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituido; con la condición de que cuando X es un enlace o CH_2 y n es 1, 2 ó 3, entonces Y, cuando está unido a R^1, no es oxígeno; y

con la condición de que cuando X es un enlace o CH_2, n es 1, 2 ó 3; y R^1 es resto heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, entonces Y no está unido directamente a dicho átomo de nitrógeno;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, tri-(alquil inferior)-sililo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, (alquil inferior)-carbonilamino, (alquil inferior)-carboniloximetilo, (alquil inferior opcionalmente sustituido)-carboniloximetilo, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, alcoxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloximetilo, benzoilmetilo, bencilcarboniloximetilo, (alquil inferior)-iminometilo o (alcoxi inferior)-metilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, $CH_2NR^7R^8$ (donde cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxi alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono o dialquilamino-(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), CH_2R^9 (donde R^9 es alcoxi inferior, CN, amino alcoxi inferior, mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alcoxi inferior), alquiltio inferior, aminoalquiltio inferior, o mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alquiltio inferior), $NR^{10}R^{11}$ (donde cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxi alquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), trialquilsililo, dialquilaminoalquilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino o R^3 junto con R^4 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^4 junto con R^3 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, trialquilsililo, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino;

L es un conector que contiene una cadena conectora que tiene de 1 a 10 átomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, C, o O; y

R^Q es un grupo heterocíclico, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^1Y junto forma un grupo NR^aR^b, donde R^a, R^b, y el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica o anillo de imida.

[0116] En una realización, uno de R^2, R^4, o R^5 se selecciona del grupo que consiste en (tris(hidroximetil)-metilamino)metilo, (bis(hidroximetil)metilamino)metilo, y (2-hidroxietilamino)metilo. En una realización preferida, R^2 se selecciona del grupo que consiste en (tris(hidroximetil)metilamino)metilo, (bis(hidroximetil)metilamino)metilo, y (2-hidroxietilamino)metilo.

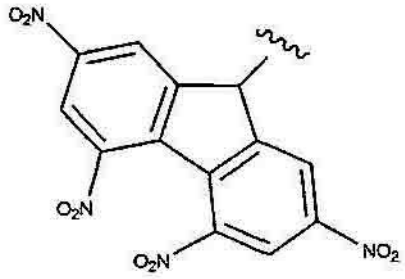
[0117] En otra realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en (tris(hidroximetil)metilamino)metilo, (bis(hidroximetil)metilamino)metilo, y (2-hidroxietilamino)metilo; R^3 es hidrógeno, dimetilamino, amino, o nitro; R^4 es hidrógeno, hidroxi, o 4-(1-piperidino)-1-piperidinocarboniloxi; o R^4 junto con R^5 es metilendioxi; R^5 es hidrógeno; o R^5 junto con R^4 es metilendioxi; y R^6 es hidrógeno.

[0118] En otra realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en (tris(hidroximetil)metilamino)metilo, (bis(hidroximetil)metilamino)metilo, y (2-hidroxietilamino)metil; R^3 es hidrógeno; R^4 junto con R^5 es metilendioxi y R^6 es hidrógeno.

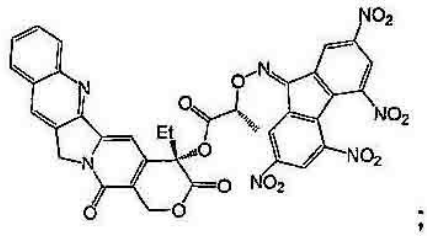
[0119] En otra realización más, R^2 se selecciona del grupo que consiste en (tris(hidroximetil)metilamino)metilo, (bis(hidroximetil)metilamino)metilo, y (2-hidroxietilamino)metilo y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es hidrógeno.

[0120] En una realización preferida R^1 es aromático. En una realización preferida X es un enlace covalente. Además, se prefiere que Y sea =NO- o -N(H)O- e incluso más preferiblemente que n sea 1 y cada uno de R y R' sea independientemente metilo o hidrógeno. En una realización preferida adicional, R^1 es un resto carbocíclico sustituido o no sustituido, que preferiblemente tiene de 1 a 4 anillos aromáticos. El resto carbocíclico sustituido o no sustituido

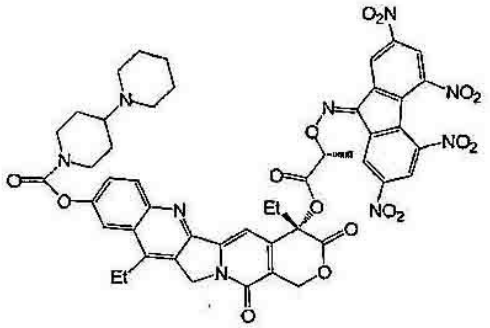
puede ser 9-fluorenilo, preferiblemente sustituido con al menos un grupo nitro. En una realización del compuesto, R^1 es



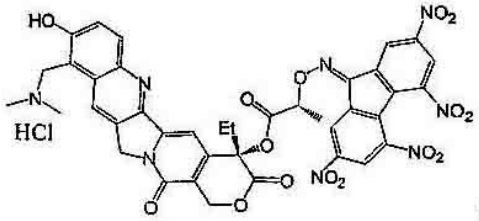
[0121] En una realización preferida, el compuesto basado en camptotecina se selecciona del grupo que consiste en



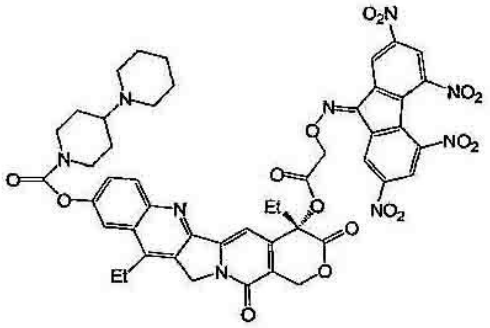
;



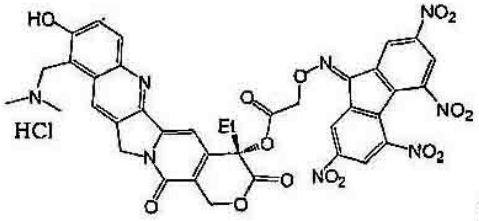
;



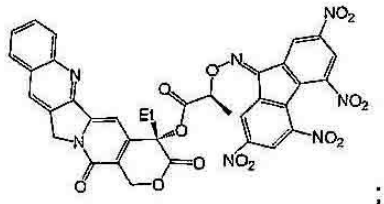
;



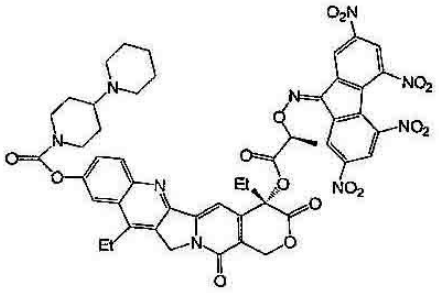
;



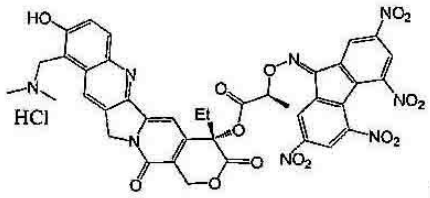
;



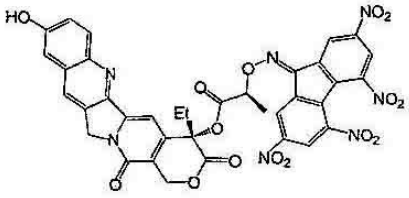
;



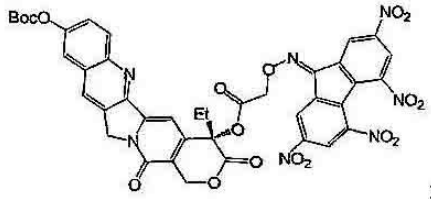
;



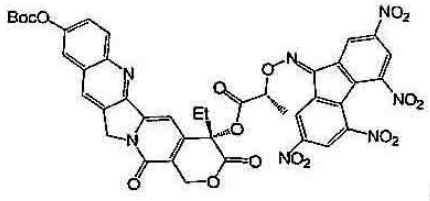
;



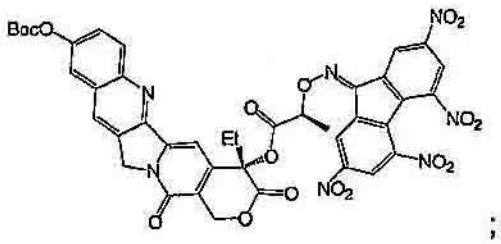
;



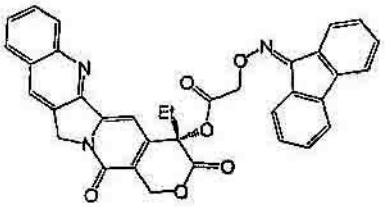
;



;

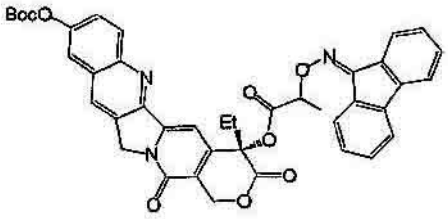


;



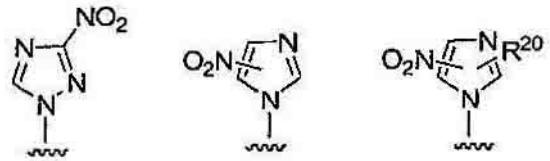
;

y



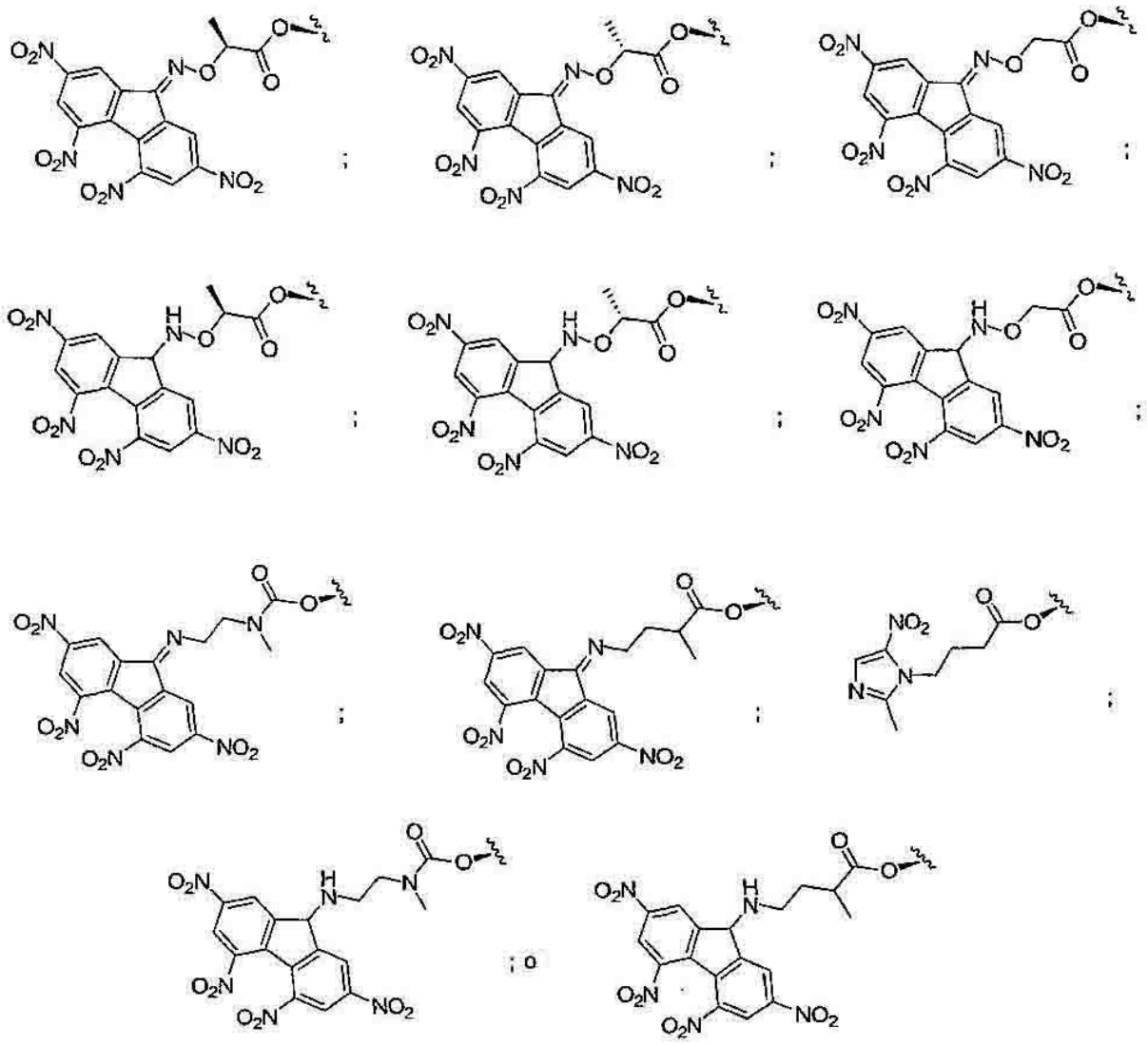
.

[0122] En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (II) incluye un R^1 o R^Q que es



en los que R^{20} es halógeno, alquilo o alquilo sustituido.

[0123] En otra realización preferida más de fórmula (III), $R^1Y-(T)_n-X-C(O)O-$ es



[0124] Algunos derivados de camptotecina son particularmente deseables, por ejemplo, un compuesto de fórmula (II), en la que

R^2 es hidrógeno;

R^3 es $CH_2NR^7R^8$ (donde cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxi alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o dialquilamino-(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), $NR^{10}R^{11}$ (donde cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxi alquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), o dialquilaminoalquilo;

R^4 es alcoxi inferior, hidroxi, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno o junto con R^4 es metilendioxi; y

R^6 es hidrógeno.

[0125] Más preferiblemente, R^3 es $CH_2NR^7R^8$ (donde cada uno de R^7 y R^8 es alquilo inferior), R^4 es hidroxi, alcoxi, o alquilcarboniloxi, y R^5 es hidrógeno. En una realización particularmente preferida de este compuesto, R^3 es $CH_2N(CH_3)_2$ y/o R^4 es hidroxi.

[0126] Igualmente un compuesto preferido de fórmula (II) tiene las siguientes características:

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^4 es alcoxi inferior, hidroxi, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno o junto con R^4 es metilendioxi; y

R^6 es hidrógeno.

[0127] Preferiblemente, R^3 es hidrógeno, R^4 es carbamoiloxi, y R^5 es hidrógeno. Incluso más preferiblemente, R^2 es alquilo inferior, en especial etilo, y R^4 es 4-(1-piperidino)-1-piperidinocarboniloxi.

[0128] En otras realizaciones, R^2 es hidrógeno y R^4 es 4-(1-piperidino)-1-piperidinocarboniloxi.

[0129] En otras realizaciones, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es terc-butoxicarboniloxi.

[0130] Otro compuesto preferido más descrito en el presente documento tiene la fórmula (II), en la que

R^2 es alquilo inferior;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, o (alquil inferior)-carboniloxi;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

[0131] Preferiblemente, R^2 es etilo y R^4 es hidroxi.

[0132] Otro compuesto preferido más descrito en el presente documento tiene la fórmula (II), donde R^2, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno y R^3 es amino o nitro. Un compuesto alternativo de fórmula (II) tiene los siguientes sustituyentes:

R^2 es tri-(alquil inferior)sililo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, carbamoiloxi o (alquil inferior)-carboniloxi;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

[0133] Preferiblemente, R^2 es t-butildimetilsililo y R^4 es hidroxi.

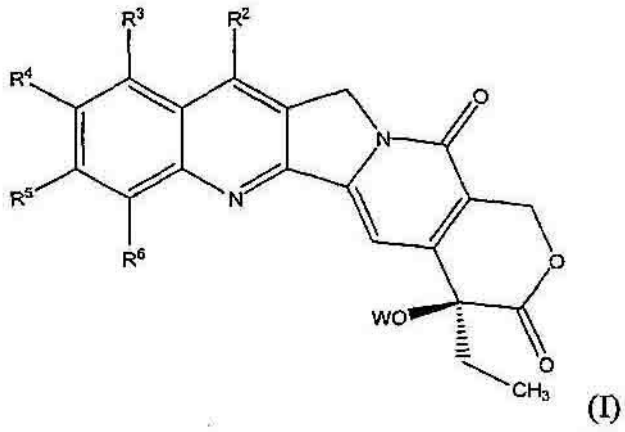
[0134] Aunque el conector, L, puede ser cualquier grupo alquileno de 1 a 8 carbonos, opcionalmente interrumpido por uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, un conector preferido es $(CH_2)_m$ o $-(T)_n-X-$, en el que X es O, S, -NR-, un enlace; T es independientemente CRR'; m es un número entero de 0 a 3; n es un número entero de 1 a 3, y cada uno de R y R' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido.

[0135] En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una composición que comprende un compuesto de esta invención junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0136] En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un procedimiento para tratar un trastorno de cáncer en un sujeto que tiene un tumor, cuyo procedimiento comprende administrar al sujeto una composición, una composición que comprende un compuesto de esta invención junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. El procedimiento comprende además exponer el tumor en el sujeto a una dosis unitaria de radiación.

[0137] En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un procedimiento para tratar un neoplasma que comprende:

a) administrar al sujeto un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que tiene la fórmula (I), y
b) exponer dicho sujeto a una dosis unitaria de radiación.



(I)

en la que W es alquil-C(O)-, o R^1Y-L-C(O)-, con la condición de que cuando W es alquil-C(O)-, al menos uno de R^2, R^3, R^4, R^5 o R^6 es nitro;

L es un enlace o un grupo alquileno lineal (1-8), opcionalmente sustituido con alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, en el que 1 ó 2 unidades de metileno (-CH_2-) del grupo alquileno lineal están opcionalmente sustituidas por O, S o NH;

Y es =NO-, -N(H)O-, =N-, -NR-, O, S, o un enlace;

R es H, alquilo, o alquilo sustituido;

R^1 es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior)-aminometilo sustituido, tri-(alquil inferior)-sililo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, (alquil inferior)-carboniloximetilo, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, alcoxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloximetilo, benzoilmetilo, bencilcarboniloximetilo, o (alcoxi inferior)-metilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, $CH_2NR^7R^8$ (donde cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxi alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o dialquilamino-(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), CH_2R^9 (donde R^9 es alcoxi inferior, CN, amino alcoxi inferior, mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alcoxi inferior), alquiltio inferior, aminoalquiltio inferior, o mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alquiltio inferior), $NR^{10}R^{11}$ (donde cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxi alquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), dialquilaminoalquilo, (alquil inferior)-carboniloxi, o (alquil inferior)-carbonilamino; y

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo,

(alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino; y

R^Q es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido; y

5. Síntesis de los compuestos de la invención

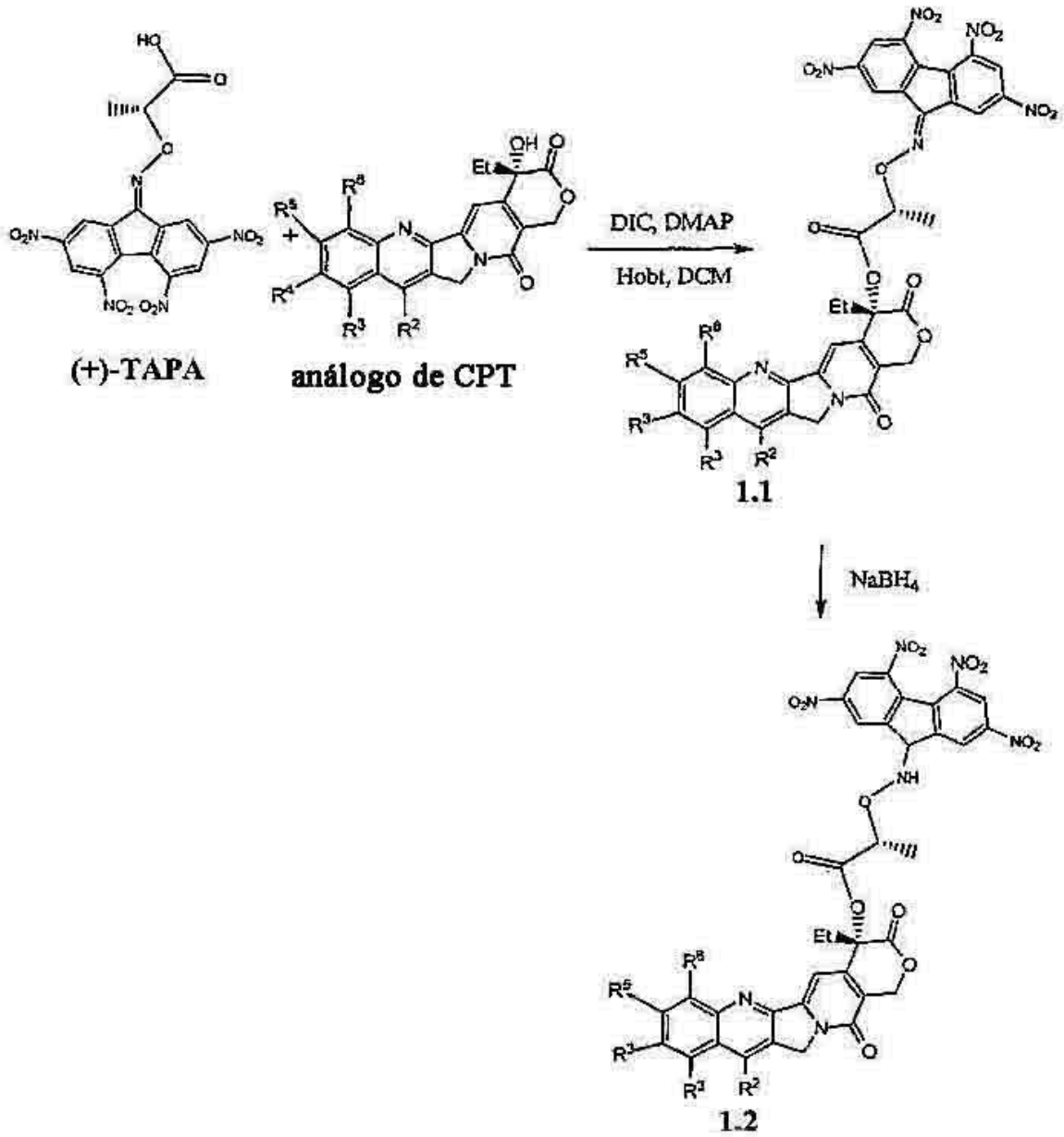
[0138] Los compuestos de la invención se preparan haciendo reaccionar un compuesto basado en camptotecina conocido que tiene un grupo hidroxilo o amina libre, con un resto de afinidad electrónica adecuado. En general, están disponibles en la técnica muchos compuestos basados en camptotecina, y serán conocidos para el experto en la materia.

[0139] Puesto que la camptotecina (CPT) presenta actividad antineoplásica, se han descrito en la bibliografía varios análogos de CPT sintéticos y semisintéticos. Se han hecho una serie de intentos no solo para reducir su toxicidad mientras que se mantiene la actividad antitumoral convirtiendo la CPT en sus derivados, sino también para hacerla más soluble en agua por modificaciones químicas. Los científicos continúan desarrollando análogos con el fin de mejorar la farmacocinética, resistencia a fármacos, eficacia clínica, y perfil de toxicidad de la CPT. Basado en el conocimiento sobre la síntesis total y la semisíntesis de análogos de CPT, hay numerosas formas posibles de unir grupos con afinidad electrónica a diferentes posiciones en la molécula de CPT. Los compuestos radiosensibilizadores de esta invención se pueden preparar por unión del grupo con afinidad electrónica a cualquiera de los carbonos C5, C7, C9, C10, C11, C12 o C20 de la CPT, usando una variedad de procedimientos. Los siguientes esquemas 1 a 7 demuestran algunos ejemplos representativos de los mismos.

Análogos de C20

[0140] Los compuestos que tienen grupos con afinidad electrónica en C20 se pueden preparar haciendo reaccionar la CPT o un análogo de CPT con un ácido carboxílico de fórmula R^1Y-$(T)_n$-X-COOH en la que R^1, Y, $(T)_n$, y X son como se definen en el presente documento.

[0141] Por ejemplo, se puede unir un grupo con afinidad electrónica, tal como el tetranitrofluoreno, a la posición 20 por un enlace éster, tratando un análogo de CPT con 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y ácido (+)-2-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenilidenaminooxi)-propiónico (TAPA) (disponible en el comercio en Wiley), en cloruro de metileno seco a temperatura ambiente, para proporcionar el éster 1.1 como se muestra a continuación (esquema 1). Opcionalmente, el doble enlace de la imina en el éster 1.1 se puede hacer reaccionar con un agente de reducción tal como borohidruro sódico ($NaBH_4$) para dar la amina 1.2.



Esquema 1

[0142] La reacción anterior se puede llevar a cabo con un análogo de CPT adecuado que esté sustituido en cualquiera de las posiciones 5, 7, 9, 10, 11 ó 12. El análogo de CPT puede estar sustituido con sustituyentes conocidos en la materia o que los puede preparar un experto en la materia. Los artículos representativos que enseñan cómo hacer dichos análogos y dónde se pueden obtener dichos análogos, se encuentran en las siguientes revistas.

1. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 31-37
2. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3970-3980
3. *J. Med. Chem*. 1993, 36, 2689-2700
4. *J. Med Chem*. 1991, 34, 98-107
5. *J. Med. Chem*. 2000, 43, 3963-3969
6. *Chem. Pharm. Bull*. 1991, 39(10), 2574-2580
7. *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39(6), 1446-1454
8. *Antimicrobial Agents y Chemotherapy,* Diciembre 1999, 2862-2868

9. *European Journal of Cancer* 1998, 34(10), 1500-1503
10. *Cancer Research*, 15 de febrero, 1995, 55, 753-760
11. *Anti-Cancer Drug Design* 1998, 13, 145-157
12. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* 1998, 8, 415-418
13. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 11, 451.
14. *Biochem. Pharmacol.* 2005, 70(8), 1125-1136
15. *Cancer Chemother. Pharmacol*., 20 de agosto, 2005, 1-10
16. *Bioorg. Med. Chem*., 6 de febrero, 2003, 11(3), 451-458.
17. *Cancer Chemother. Pharmacol*., 2001, 48(1), 83-87
18. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2003, 13, 3739-3741
19. *Jpn. J. Cancer Res*. 1995, 86, 776-782
20. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci*. 2003, 784, 25-31
21. *Biomed Chromatogr*. 2003, 17(6), 385-90
22. *Yao. Xue. Xue. Bao*. 2005, 40(3), 241-247
23. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2005, 15(13), 3233-3236
24. *Bioorg. Med. Chem*. 2004, 12(15), 4003-4008
25. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2004, 13(3), 269-284
26. *J. Med. Chem*., 26 de febrero, 2004, 47(5), 1280-1289
27. *Blood,* 2005, 105(9), 3714-3721
28. J. *Enzy. Inhib. Med. Chem*. 2003, 18(2), 101-109
29. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2005, 15, 2003-2006
30. *Anticancer Drugs*, 2004, 15, 545-552
31. *Bioorg. Med. Chem*. 2003, 11, 1851-1857
32. *Peptides* 2005, 26, 1560-1566
33. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2004, 14, 4023-4026
34. *Bioorg. Med. Chem*. 2004, 12, 3657-3662
35. *Cancer Research,* 2004, 64, 6679-6683

[0143] Los análogos de CPT adecuados incluyen los siguientes, donde el número entre paréntesis después del nombre se refiere al artículo de revista listado antes:

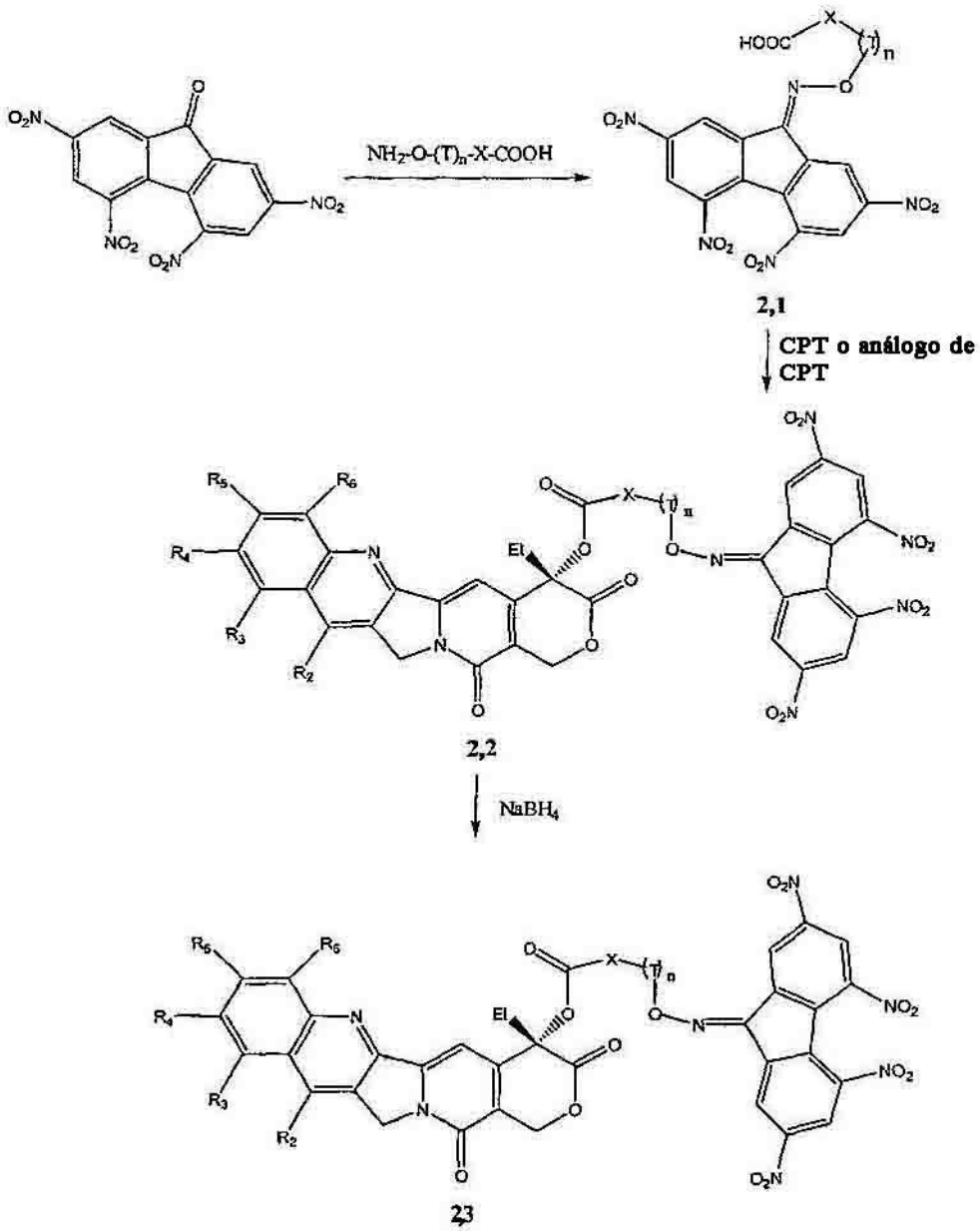
(20S)-7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT (también llamado irinotecán);
(20S)-9-nitro-CPT (1);
(20S)-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT (2);
(20S)-10-hidroxi-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT (2);
(20S)-10-acetoxi-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT (2);
(20S)-7-terc-butildimetilsilil-CPT (2);
(20S)-10-hidroxi-7-terc-butildimetilsilil-CPT (2);
(20S)-10-acetoxi-7-terc-butildimetilsilil-CPT (2);
(20S)-9-hidroxi-CPT (3);
(20S)-9-amino-CPT (3);
(20S)-10-amino-CPT (3);
(20S)-9-amino-10-hidroxi-CPT (3);
(20S)-9-metilamino-CPT;
(20S)-9-cloro-CPT (3);
(20S)-9-fluoro-CPT (3);
(20S)-9-piperidino-CPT;
(20S)-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT (3) (también llamado topotecán);
(20S)-9-morfolinometil-CPT (4);
(20S)-10-hidroxi-CPT (3);
(20S)-9,10-dicloro-CPT (3);
(20S)-10-bromo-CPT (3);
(20S)-10-cloro-CPT (3);
(20S)-10-metil-CPT (3);
(20S)-10-fluoro-CPT (3);
(20S)-10-nitro-CPT (3);
(20S)-10,11-metilendioxi-CPT (3);
(20S)-10-formil-CPT (3);
(20S)-10-nonilcarboniloxi-CPT (12);
(20S)-10-undecilcarboniloxi-CPT (12);
(20S)-10-heptadecilcarboniloxi-CPT (12);
(20S)-10-nonadecilcarboniloxi-CPT (12);
(20S)-9-nitro-10,11-metilendioxi-CPT (3);

(20S)-9-(4-metilpiperazinilmetil)-10-hidroxi-(CPT) (4);
(20S)-9-[4-(1-piperidino)-1-piperidinometil]-10-hidroxi-CPT (4);
(20S)-9-metil-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-cloro-10,11-metilendioxi-CPT (3);
(20S)-9-ciano-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-acetoxi-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-acetilamino-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-aminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-etoximetil-10-hidroxi-CPT (4);
(20S)-9-metilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-n-propilaminometil-10-hidroxi-CPT (4);
(20S)-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT (4);
(20S)-9-ciclohexilaminometil-10-hidroxi-CPT (4);
(20S)-9-(2-hidroxietil)aminometil-10-hidroxi-CPT (4);
(20S)-9-(trimetilamonio)metil-10-hidroxi-CPT, metanosulfonato (4);
(20S)-9-morfolinometil-10-hidroxi-CPT (4);
(20S)-5-(2-hidroxietoxi)-CPT
(20S)-9-cianometil-10-hidroxi-CPT (4);
(20S)-CPT-7-aldehído (5);
(20S)-10-metoxi-CPT-7-aldehído (5);
(20S)-7-acetoximetil-CPT (5);
(20S)-7-acetoximetil-10-metil-CPT (5);
(20S)-7-ciano-10-metoxi-CPT (5);
(20S)-7-ciano-CPT (5);
(20S)-7-formiletenil-CPT (5);
(20S)-7-etoxicarboniletenil-CPT (5);
(20S)-7-cianoetenil-CPT (5);
(20S)-7-(2,2-dicianoetenil)-CPT (5);
(20S)-7-(2-ciano-2-etoxicarbonil)etenil-CPT (5);
(20S)-7-etoxicarboniletil-CPT (5);
(20S)-7-etil-CPT (6);
(20S)-7-n-propil-CPT (6);
(20S)-7-acetoximetil-CPT (6);
(20S)-7-n-propilcarboniloximetil-CPT (6);
(20S)-7-etoxicarbonil-CPT (6);
(20S)-7-etil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-acetiloxi-CPT;
(20S)-7-metil-10-aminocarboniloxi-CPT;
(20S)-7-n-propil-10-piperidinocazboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(2-dimetilamino)etil-CPT; y
derivados de (20S)-7-etil-10-carbamoiloxi-CPT tales como
(20S)-7-etil-10-[4(1-piperidino)-piperidino-carboniloxi-CPT (7);
(20S)-7-etil-10-(1-piperazina)carboniloxi-CPT (7);
(20S)-7-etil-10-(4-i-propilaminocarbonilmetilpiperazina)carboniloxi-CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[4(1-pirrolidinil)piperazina]carboniloxi-CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[(4-(dimetilamino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[4-(di-n-propilamino)-1-piperidinol]carboniloxi-CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[(4-(di-n-butilamino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[4-(1-pirrolidino)-1-piperidino)]carboniloxi-CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[N-metil-N-2-(dimetilamino)etilamino]carboniloxi-CPT (7)
(20S)-7-(terc-butildimetilsilil)CPT (13)
(20S)-7-(terc-butoxiiminometil)-CPT (Gimatecán) (14)
(20S)-7-butil-10,11-metilendioxi-CPT (15)
(20S)-7-bromometil-10-hidroxi-CPT (15)
(20S)-7-butil-10-amino-CPT (15)
(20S)-7-(terc-butildimetilsilil)-10-hidroxi-CPT (16)
(20S)-7-[(2-trimetilsilil)etil)]-CPT (Karentican) (17)
(20S)-7-[(4-fluorofenoxi)acetiloximetil]-CPT (18)
(20S)-7-[(4-metoxifenoxi)acetiloximetil]-CPT (18)
(20S)-7-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)acetiloximetil]-CPT (18)
(20S)-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)acetiloximetil]-CPT (18)
(20S)-10-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)acetiloxi]-CPT (18)

(20S)-10-[(3,4,5-trimetoxifenil)acetiloxi]-CPT (18)
(20S)-7-(4-metilpiperazinometilen)-10,11-etilendioxi-CPT (Exatecán) (19)
(20S)-7-[2-(N-isopropilamino)etil]-CPT (Belotecán) (20)
(20S)-[5(RS)-(2-hidroxietoxi)]-CPT (21)
(20S)-7-etil-9-alil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-alil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-propil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-propil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-7,9-dietil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7,9-dietil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-10-(sales de amonio cuaternario sustituido)-CPT (33)
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-CPT (35)
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-CPT (35)
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-CPT (35)
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT (35)
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT (35)
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT (35)
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-diinetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10-hidroxi-CPT; y similares.

[0144] Un experto en la materia reconocerá que se pueden preparar otros compuestos similares siguiendo las enseñanzas expuestas en los artículos anteriores y mediante la modificación con etapas adecuadas reconocidas en la materia.

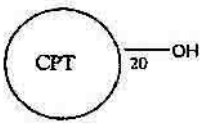
[0145] Igualmente se pueden unir varios otros derivados de tetranitrofluoreno a la posición 20 de la CPT o un análogo de CPT. Estos tetranitrofluorenos se pueden sintetizar en una etapa por condensación de tetranitrofluoren-9-ona (disponible en el comercio en Aldrich) y una amina de fórmula NH_2-O-$(T)_n$-X-COOH, en la que $(T)_n$ y X son como se definen en el presente documento. La imina 2.1 después reacciona con CPT o un análogo de CPT para dar los ésteres en C20 2.2, en los que R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se definen en el presente documento (esquema 2). Opcionalmente, el doble enlace de la imina en el éster 2.2 se puede hacer reaccionar con un agente de reducción tal como borohidruro sódico ($NaBH_4$) para dar la amina 2.3.



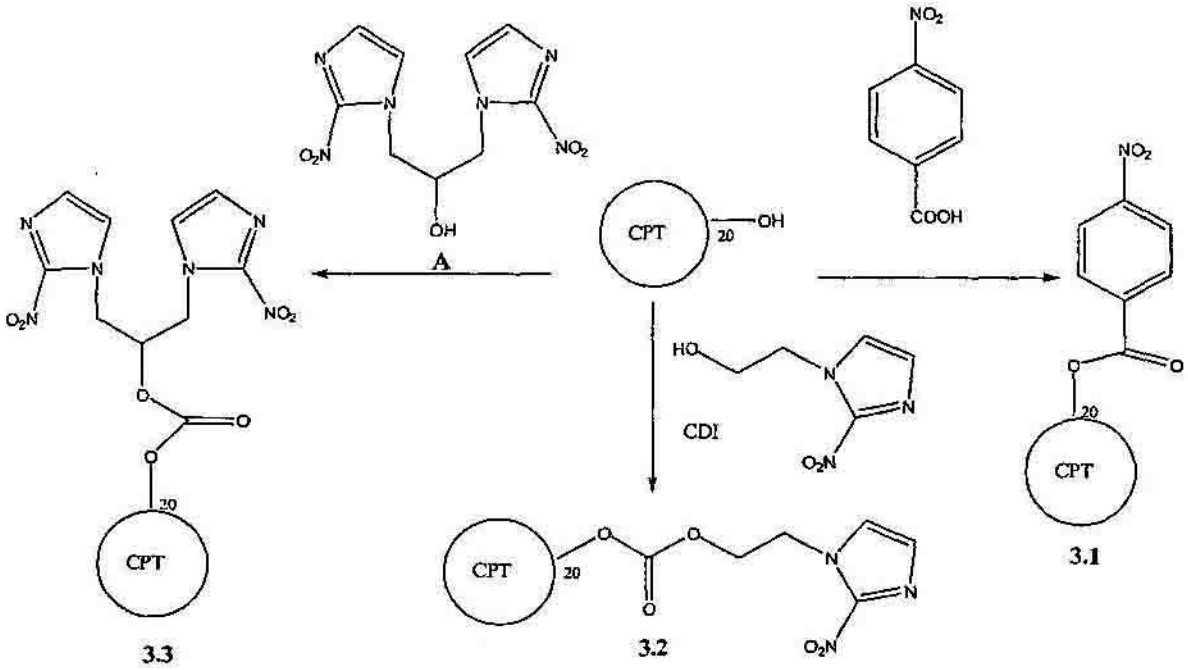
Esquema 2

[0146] De forma similar, los grupos con afinidad electrónica tales como el nitroimidazol, nitrotriazol, nitrotiazol, etc., se pueden unir a la posición 20 de la CPT o análogo de CPT. Por lo tanto, el acoplamiento de la CPT o análogo de CPT con CDI (1,1'-carbonildiimidazol) seguido de reacción de la 20-carbonilimidazolida intermedia con alcoholes, da análogos en los que el grupo radiosensibilizador está unido por un enlace carbonato (X=O). La longitud y naturaleza del conector entre la CPT y el grupo con afinidad electrónica se puede alterar. Se pueden preparar análogos en los que el grupo con afinidad electrónica está más cerca o más lejos de la molécula de CPT. Por ejemplo, la reacción con ácido 4-nitrobenzoico da el correspondiente 4-nitrobenzoato 3.1 donde el grupo con afinidad electrónica está muy cerca de la molécula de CPT. Mientras que la reacción con CDI (para las condiciones, véase la publicación de EE.UU. nº US 2002/0040155 A1) seguido de 2-(2-nitro-imidazol-1-il)etanol da el correspondiente carbonato 3.2 donde el grupo con afinidad electrónica está alejado de la molécula de CPT. También se pueden preparar análogos con múltiples grupos radiosensibilizadores unidos a un solo conector. Por ejemplo, la reacción de 2-nitroimidazol con cloruro de glicidilo proporciona el alcohol A (publicación de EE.UU. nº US 2002/0040155 A1) el cual después reacciona con la CPT para dar el carbonato 3.3 que contiene 2 grupos radiosensibilizadores unidos en C20 (esquema 3).

[0147] La estructura de la CPT se muestra en el siguiente esquema como:



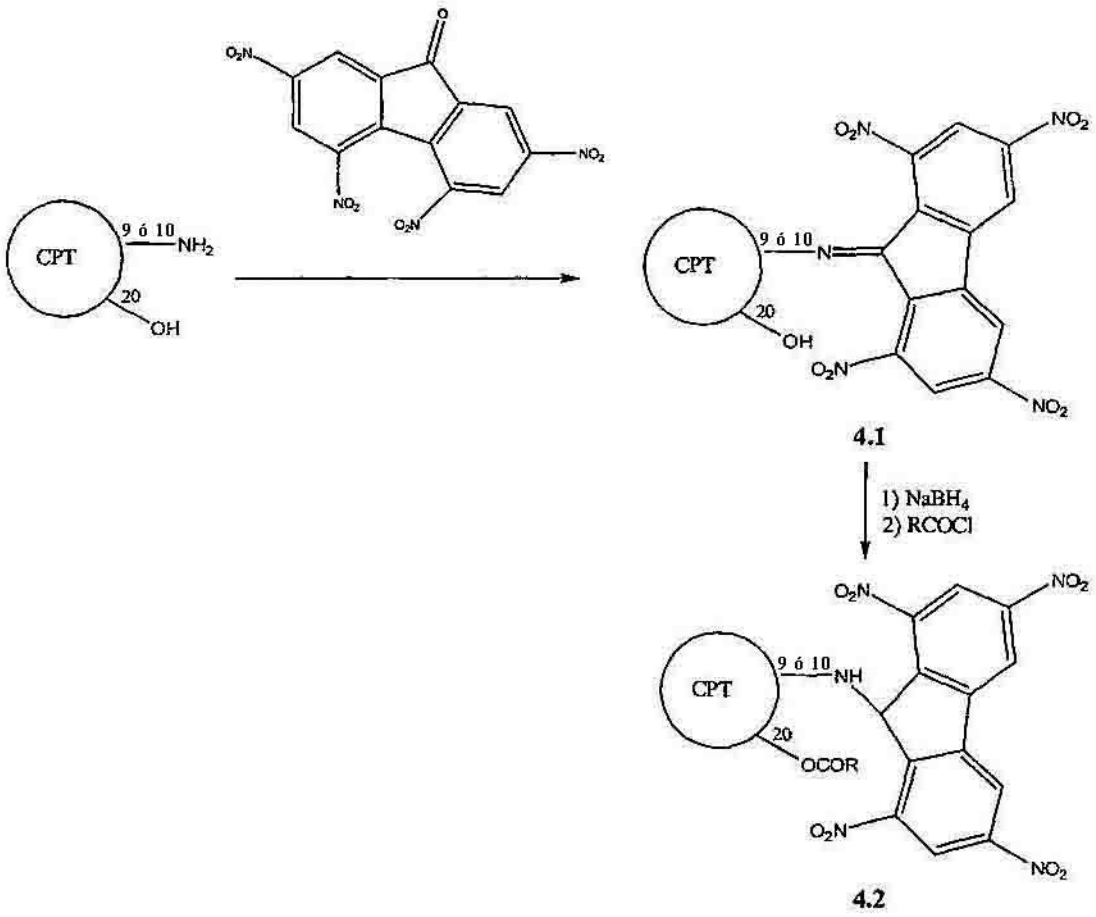
Para los análogos de CPT, la estructura se muestra como antes y el sustituyente adicional se muestra con su posición en la molécula de CPT.



Esquema 3

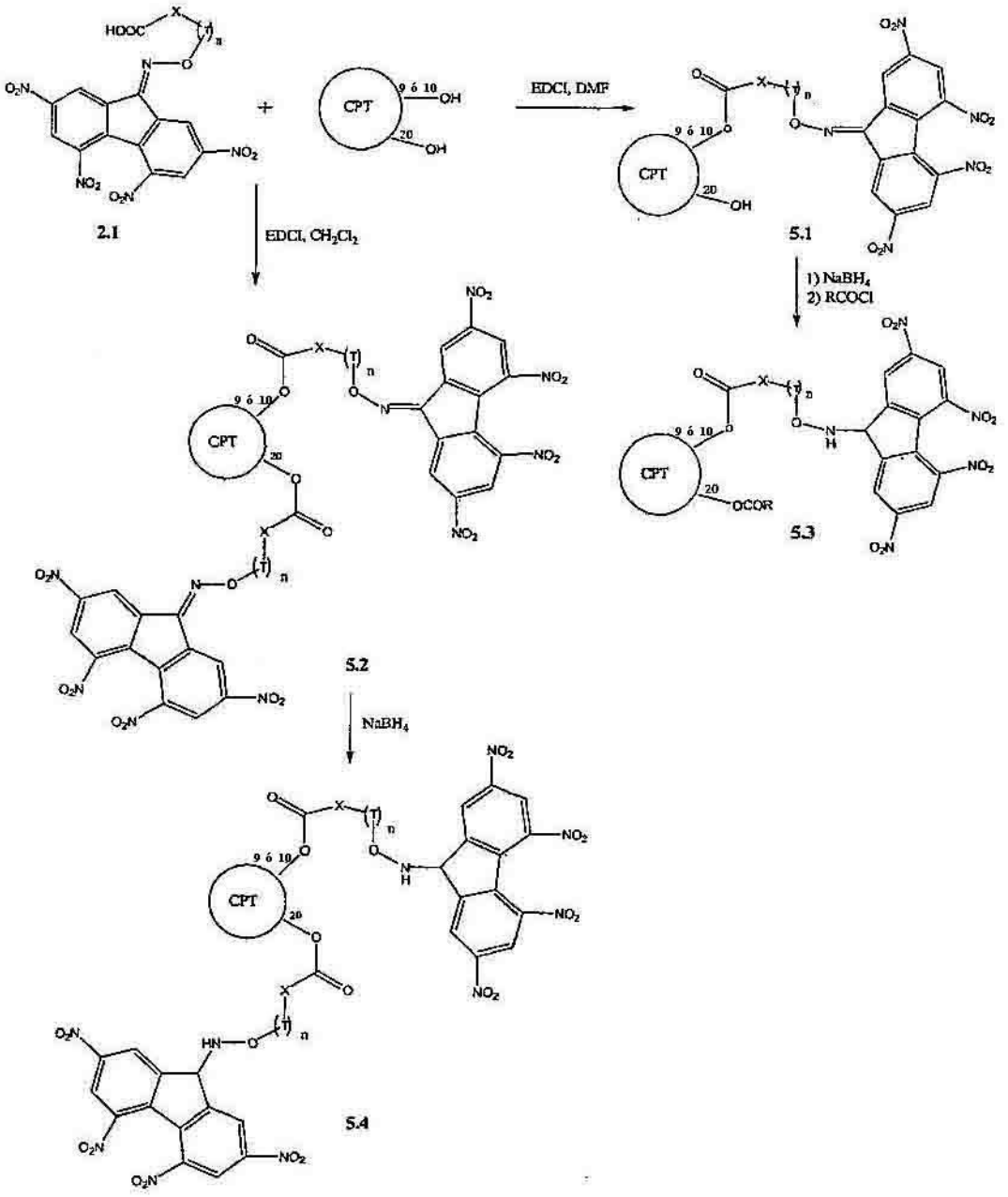
Análogos de C9 y C10

[0148] Los grupos con afinidad electrónica también se pueden unir a las posiciones 9 ó 10. La condensación de la 9- o 10-amino-CPT (*J. Med. Chem*. 1993, 36, 2689-2700) con cetonas sustituidas con nitro da las correspondientes iminas. Por ejemplo, la 2,4,5,7-tetranitrofluoren-9-ona (disponible en el comercio en Aldrich) da la correspondiente imina 4.1 con el grupo tetranitrofluorenilo radiosensibilizador en la posición 9 ó 10 (esquema 4). La reducción del doble enlace en la imina 4.1 con agente de reducción tales como $NaBH_4$ seguido de acilación del grupo 20-hidroxi con haluro de acilo da la amina 4.2. Otros nitroaldehídos o nitrocetonas diferentes también reaccionan de forma similar.



Esquema 4

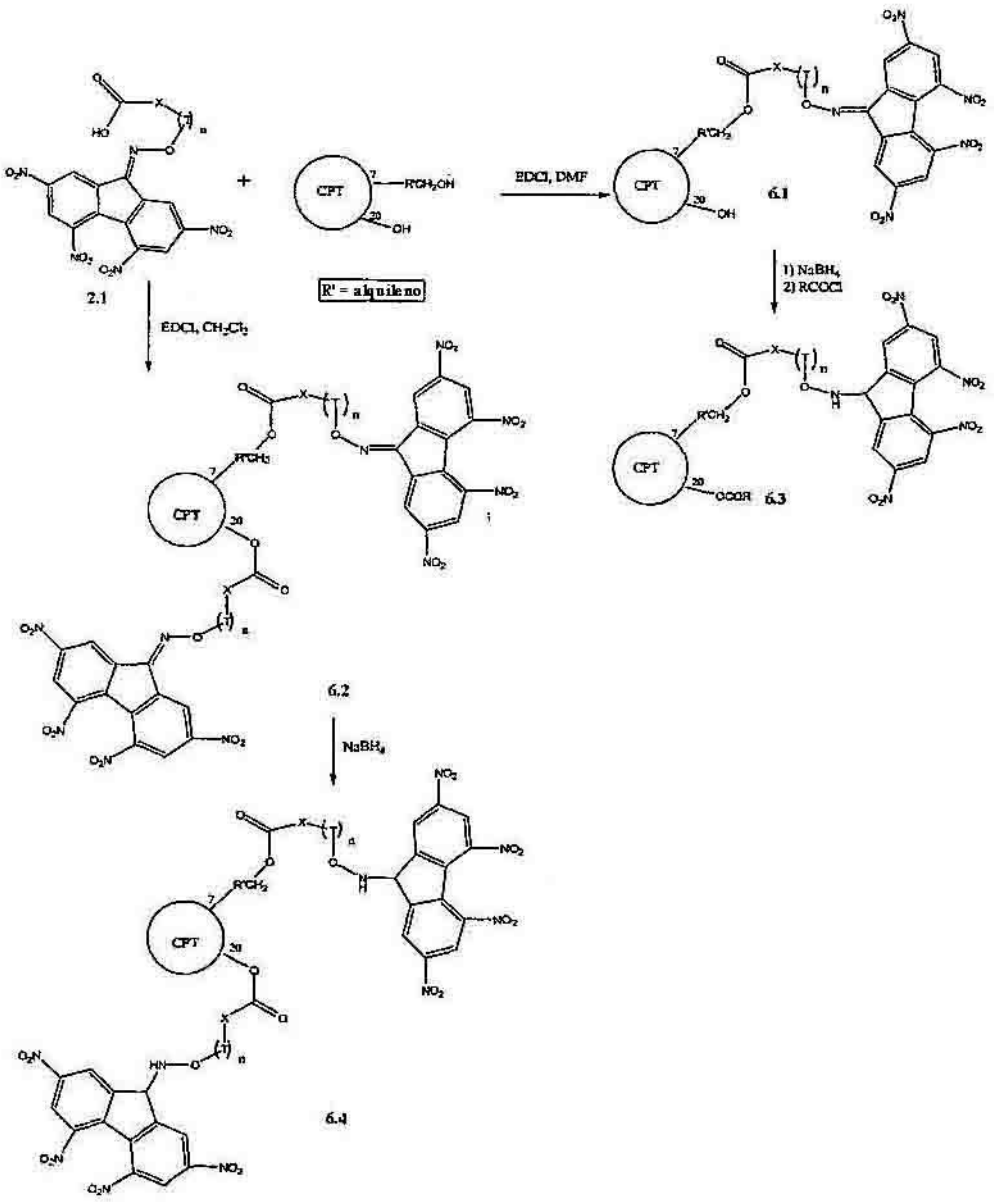
[0149] Alternativamente, la 9- o 10-hidroxi-CPT (*J. Med. Chem*. 1993, 36, 2689-2700) se puede convertir en los ésteres fenólicos correspondientes que contienen grupos con afinidad electrónica. Dependiendo de la polaridad del disolvente usado (*Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2003, 13, 3739-3741) se forma mono o diéster (esquema 5). Los ácidos carboxílicos 2.1 usados en el esquema 2, reaccionan con la 9- o 10-hidroxi-CPT en presencia de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en un disolvente polar tal como dimetilformamida (DMF), para dar los correspondientes monoésteres 5.1. Alternativamente, si la reacción se lleva a cabo en un disolvente no polar tal como cloruro de metileno, se forman los correspondientes diésteres 5.2. El enlace imina en el monoéster 5.1, en la reducción con agentes de reducción tales como $NaBH_4$ seguido de acilación del grupo 20-hidroxi con haluro de acilo, da la correspondiente amina 5.3. El enlace imina en el diéster 5.2, en la reducción con agentes de reducción tales como $NaBH_4$ da la correspondiente amina 5.4. Igualmente, se pueden usar otros ácidos carboxílicos que contienen grupos con afinidad electrónica en esta reacción. Además, los análogos de CPT que contienen el grupo 9- o 10-hidroxi y sustituyentes adicionales en la molécula también se pueden convertir en sus diésteres.



Esquema 5

Análogos de C7

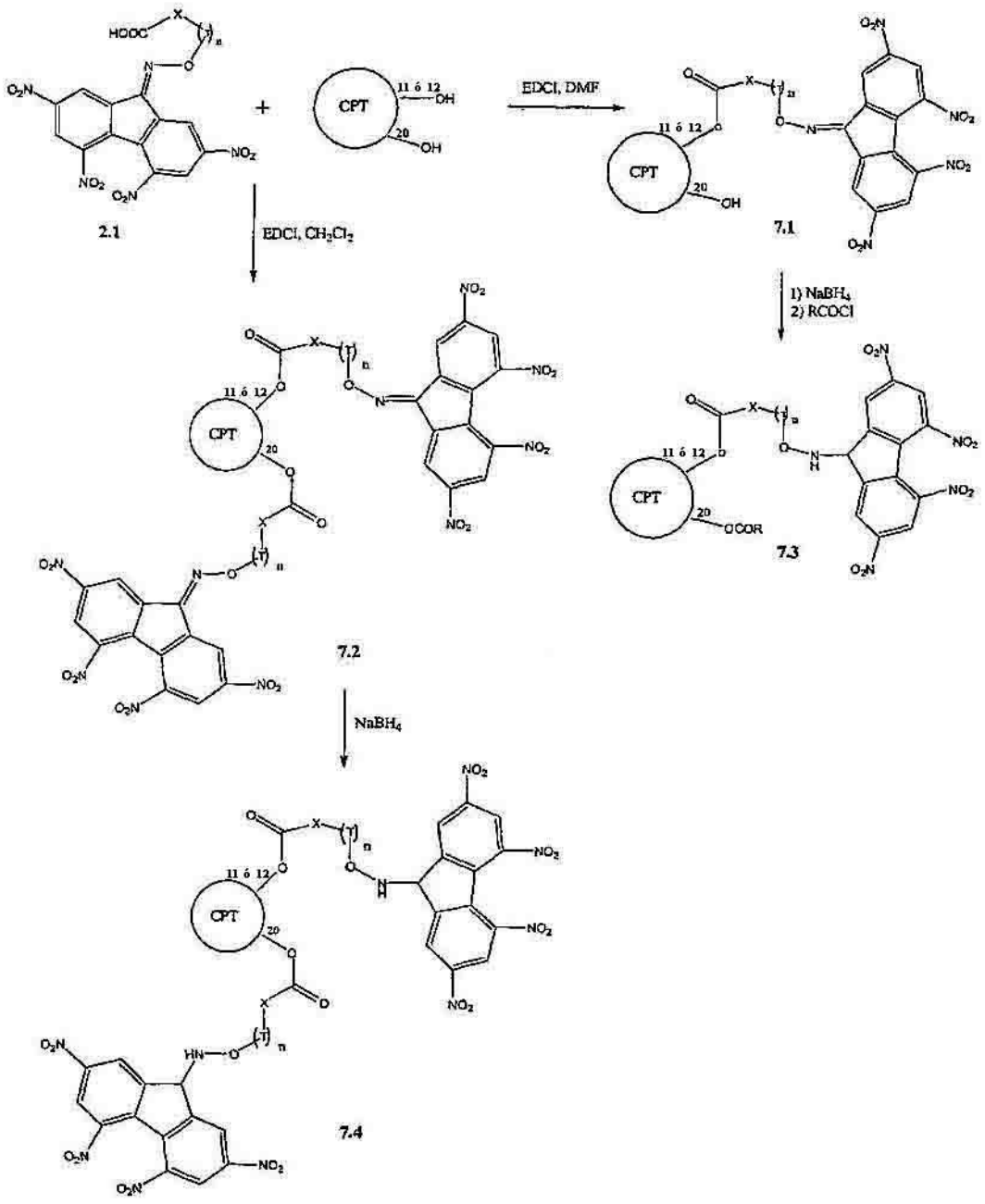
[0150] Los análogos 7-hidroxialquil-CPT, en los que R' es alquileno (*Chem. Pharm. Bull*. 1991, 39(10) 2574-2580) se pueden acilar de forma similar como se ha mostrado antes para los análogos 9- o 10-hidroxi, usando ácidos carboxílicos 2.1 para dar los correspondientes monoésteres 6.1 o diésteres 6.2 (esquema 6). El enlace imina en el monoéster 6.1, en la reducción con agentes de reducción tales como $NaBH_4$ seguido de acilación del grupo 20-hidroxi con haluro de acilo, da la correspondiente amina 6.3. El enlace imina en el diéster 6.2, en la reducción con agentes reductores tales como $NaBH_4$, da la correspondiente amina 6.4. Igualmente, se pueden usar otros ácidos carboxílicos que contienen grupos con afinidad electrónica en esta reacción.



Esquema 6

Análogos de C11 y C12

[0151] Las 11- o 12-CPT se pueden convertir en los correspondientes ésteres fenólicos que contienen grupos con afinidad electrónica en las posiciones 11 ó 12. La 11-hidroxi-CPT es conocida en la bibliografía (patente de EE.UU. nº 4.604.463). Partiendo de la 12-amino-CPT (*J. Med. Chem*. 1986, 29, 2358 y *J. Med. Chem*. 1987, 30, 1774), se puede sintetizar la correspondiente 12-hidroxi-CPT usando el procedimiento de dos etapas conocido (patente de EE.UU. nº 4.604.463). Las 11- o 12-hidroxi-CPT se acilan de forma similar como se ha mostrado antes para los análogos 7-, 9-, o 10-hidroxi, usando ácidos carboxílicos 2.1 para dar los correspondientes monoésteres 7.1 o diésteres 7.2 (esquema 7). El enlace imina en el monoéster 7.1, en la reducción con agentes de reducción tales como $NaBH_4$ seguido de acilación del grupo 20-hidroxi con haluro de acilo, da la correspondiente amina 7.3. El enlace imina en el diéster 7.2, en la reducción con agentes reductores tales como $NaBH_4$, da la correspondiente amina 7.4. Igualmente, se pueden usar otros ácidos carboxílicos que contienen grupos con afinidad electrónica en esta reacción. Además, los análogos de CPT que contienen el grupo 11- o 12-hidroxi y sustituyentes adicionales en la molécula también se pueden usar en esta reacción.



Esquema 7

[0152] Además, las reacciones mostradas en el esquema 3 también se pueden aplicar a la 7, 9, 10, 11, o 12-hidroxi-CPT, para dar los correspondientes análogos de CPT que contienen diferentes grupos con afinidad electrónica.

Análogos de C5

[0153] La semisíntesis de análogos de CPT sustituidos en 5 se ha descrito en la bibliografía (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5(1), 77-82 y *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 1999; 9(12), 1633-1638). Un análogo de CPT sustituido en 5, la 5-(2-hidroxietoxi)-CPT (*The Journal of Clinical Pharmacology* 2004, 44, 723-736), ya está en ensayos clínicos. Usando

la estrategia sintética descrita en las referencias mencionadas antes, los grupos de afinidad electrónica se pueden unir a la posición 5 de una molécula de CPT o análogo.

[0154] También se pueden preparar varios otros análogos de CPT que contienen resto de azúcar, fosfoazúcar o O-quinona en la posición C5, C7, C9, C10, C11, C12, o C20, uniendo estos restos mediante un enlace éter. Estos análogos se puede obtener por una etapa de reacción de acoplamiento del correspondiente análogo de hidroxi-CPT, con un azúcar, un fosfoazúcar o una quinona, respectivamente. Los ejemplos representativos de azúcar y fosfoazúcar se dan en la sección anterior de definiciones. Los ejemplos representativos de quinona incluyen, pero sin limitar, benzoquinonas no sustituidas y opcionalmente sustituidas, naftoquinonas no sustituidas y opcionalmente sustituidas, etc. Por ejemplo, se puede unir una benzoquinona no sustituida en C9 de la CPT mediante un enlace éter, por acoplamiento de 9-hidroxi-CPT con 2-clorobenzoquinona (disponible en el comercio en Sigma-Aldrich). Otros ejemplos de quinonas disponibles en el comercio en Sigma-Aldrich incluyen, pero sin limitar, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, 2,5-dibromo-6-isopropil-3-metil-1,4-benzoquinona y 2,3- dicloro-1,4-naftoquinona, etc.

6. Composición farmacéutica

[0155] En el presente documento se describe una composición farmacéutica útil para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente, cuya composición comprende un compuesto descrito en el presente documento, como se define por la fórmula II en el presente documento, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición se prepara de acuerdo con técnicas de formulación conocidas para proporcionar una composición adecuada para la administración oral, tópica, transdérmica, rectal, inhalación o parenteral (intravenosa, intramuscular o intraperitoneal), y similares. Se encuentra una orientación detallada para preparar las composiciones descritas en el presente documento por referencia en la 18ª o 19ª edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Published by the Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18040.

[0156] Están contempladas las formas de dosis unitarias o dosis múltiples, que ofrece cada una ventajas en determinados marcos clínicos. La dosis unitaria contendrá una cantidad predeterminada de compuesto activo, calculada para producir el efecto o efectos deseados en el marco del tratamiento del cáncer. La forma de dosis múltiple puede ser particularmente útil cuando son necesarias múltiples dosis unitarias, o dosis fraccionadas, para lograr los fines deseados. Cualquiera de estas formas farmacéuticas puede tener especificaciones que vienen dictadas o dependen directamente de la característica única del compuesto particular, el efecto terapéutico particular que se va a lograr, y cualquier limitación inherente en la técnica de preparación del compuesto particular para el tratamiento del cáncer.

[0157] Una dosis unitaria contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz, suficiente para tratar el cáncer en un sujeto y puede contener de aproximadamente 1,0 a 1000 mg de compuesto, por ejemplo, aproximadamente de 50 a 500 mg.

[0158] El compuesto se administrará preferiblemente por vía oral en una formulación adecuada como un comprimido ingerible, un comprimido bucal, cápsula, comprimido oblongo, elixir, suspensión, jarabe, pastilla para chupar, oblea, pastilla y similares. En general, la formulación más sencilla es un comprimido o cápsula (designadas de forma individual o colectiva como una "unidad de dosificación oral"). Las formulaciones adecuadas se preparan de acuerdo con técnicas de formulación estándar disponibles, que se corresponden con las características del compuesto y los excipientes disponibles para formular una composición adecuada. Un comprimido o cápsula contendrá de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg de un compuesto de fórmula (I).

[0159] La forma puede liberar un compuesto de forma rápida o puede ser una preparación de liberación sostenida. El compuesto puede estar encerrado en una cápsula dura o blanda, se puede comprimir en comprimidos, o se puede incorporar en bebidas, alimento o de otra forma en la dieta. Por supuesto, el porcentaje de la composición final y las preparaciones puede variar y puede estar de forma conveniente en el intervalo entre 1 y 90% del peso de la forma final, p. ej. comprimido. La cantidad en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones preferidas descritas en el presente documento se preparan de modo que una forma unitaria de dosificación oral contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 50% en peso (% en peso) en las unidades de dosificación que pesan entre 50 y 1000 mg.

[0160] La formulación adecuada de una unidad de dosificación oral puede contener también: un aglutinante, tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz, gelatina; agentes edulcorantes tales como lactosa o sacarosa; agentes disgregantes tales como almidón de maíz, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato magnésico; o aromatizantes tales como una menta, aceite de gaulteria o similares. Pueden estar presentes varios otros materiales como recubrimiento o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación oral. La unidad de dosificación oral se puede recubrir con laca, un azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto, sacarosa como agente edulcorante, metil- y propilparabenos como conservante, un colorante y aromatizante. Cualquier material usado debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no

tóxico. Se pueden encontrar detalles de los tipos de excipientes útiles en la decimonovena edición de "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," Mack Printing Company, Easton, Pa. Véanse en particular los capítulos 91-93 para una discusión más completa.

[0161] Un compuesto se puede administrar por vía parenteral, p. ej., por vía intravenosa, intramuscular, intravenosa, subcutánea o intraperitoneal. El vehículo o excipiente o mezcla de excipientes puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, diferentes disolventes polares o no polares, mezclas adecuadas de los mismos, o aceites. Como se usa en el presente documento, "vehículo" o "excipiente" significa un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, e incluye cualquiera y todos los disolventes, agentes o medios de dispersión, recubrimiento(s), agentes antimicrobianos, agentes iso/hipo/hipertónicos, agentes modificadores de la absorción, y similares. El uso de dichas sustancias y los agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la materia. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla el uso en las composiciones terapéuticas. Además, también se pueden incorporar otros principios activos o complementarios en la composición final.

[0162] Las disoluciones del compuesto se pueden preparar en diluyentes adecuados tales como agua, etanol, glicerol, polietilenglicol(es) líquido(s), diferentes aceites y/o mezclas de los mismos y otros conocidos para el experto en la materia.

[0163] Las formas farmacéuticas adecuadas para uso en inyección incluyen disoluciones, dispersiones, emulsiones estériles y polvos estériles. La forma final debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. Además, la forma farmacéutica final debe estar protegida frente a la contaminación y, por lo tanto, debe poder inhibir el crecimiento de microorganismos tales como bacterias u hongos. Se puede administrar una sola dosis intravenosa o intraperitoneal. Alternativamente, se puede usar una infusión lenta a largo plazo o múltiples infusiones cortas a corto plazo, que duran típicamente de 1 a 8 días. También se puede usar la dosificación en días alternos o una vez cada varios días.

[0164] Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto en la cantidad requerida en uno o más disolventes adecuados, a los que se pueden añadir otros ingredientes listados antes o conocidos por los expertos en la materia, según se requiera. Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto en la cantidad requerida en el disolvente adecuado con varios otros ingredientes, según se requiera. Después, le siguen los procedimientos esterilizantes, tales como la filtración. Típicamente, se hacen dispersiones incorporando el compuesto en un vehículo estéril que también contiene el medio de dispersión y los otros ingredientes requeridos como se ha indicado antes. En el caso de un polvo estéril, los procedimientos preferidos incluyen el secado a vacío o liofilización a los que se añaden cualesquiera ingredientes requeridos.

[0165] En todos los casos la forma final, como se ha indicado, debe ser estéril y también debe poder pasar fácilmente a través de un dispositivo de inyección tal como una aguja hueca. La viscosidad adecuada se puede lograr y mantener mediante la elección adecuada de disolventes o excipientes, Además, se pueden usar recubrimientos moleculares o en partículas tales como lecitina, la selección adecuada del tamaño de partículas en dispersiones, o se pueden usar materiales con propiedades tensioactivas.

[0166] La prevención o inhibición del crecimiento de microorganismos se puede lograr por la adición de uno o más agentes antimicrobianos tales como clorobutanol, ácido ascórbico, parabenos, tiomersal o similares. También puede ser preferible incluir agentes que alteren la tonicidad tales como azúcares o sales.

[0167] En algunos casos, p. ej., cuando un compuesto de la invención es bastante soluble en agua, puede ser útil proporcionar un suministro liposómico. El sistema encierra el compuesto de la invención incorporando, encapsulando, rodeando o atrapando el compuesto de la invención en, sobre o mediante vesículas de lípidos o liposomas, o mediante micelas.

[0168] De manera provechosa, el compuesto de la invención se solubiliza en liposomas. Los liposomas pueden incluir, por ejemplo, lípidos tales como colesterol, fosfolípidos o micelas compuestas de tensioactivos tales como, por ejemplo, dodecilsulato sódico, octilfenolpolioxietilenglicol, o monooleato de sorbitán. Típicamente, el compuesto de la invención se une a la membrana de la bicapa lipídica del liposoma con afinidad alta. El profármaco unido al liposoma se puede intercalar preferiblemente entre las cadenas de acilo del lípido. El anillo de lactona del derivado de camptotecina, compuesto de la invención unido a la membrana, se retira así del entorno acuoso dentro y fuera del liposoma y protege más frente a la hidrólisis. Puesto que el fármaco unido al liposoma está protegido frente a la hidrólisis, se conserva la actividad antitumoral del fármaco. Para un compuesto de la invención que tiene una menor afinidad por la membrana de liposoma y por lo tanto se disocia de la membrana de liposoma para residir en el interior del liposoma, se puede reducir el pH del interior de los liposomas evitando así la hidrólisis de dicho compuesto de la invención.

[0169] Un grupo útil de sistemas de suministro liposomal incluye los descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.552.156 y 5.736.156. Otros sistemas de suministro liposomal incluyen liposomales que contienen agentes activos agregados con lípidos o tensioactivos como se describen en las patentes de EE.UU. nº 5.827.533 y 5.882.679; vesículas líquidas formadas con sales de ácido graso y alquilamonio como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.874.105; liposomas para encapsular composiciones de polvo seco del agente activo como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.783.211; sistemas de suministro liposomal de fármacos para parches tópicos como se describe en el patente de EE.UU. nº 5.718.914; los liposomas descritos en la patente de EE.UU. nº 5.631.237; las composiciones de liposomas y de complejos lipídicos descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.549.910 y 5.077.057; los liposomas usados para la liberación sostenida de fármacos esteroideos como se describe en la patente de EE.UU. nº. 5.043.165; los liposomas descritos en la patente de EE.UU. nº 5.013.556; y los liposomas descritos en la patente de EE.UU. nº 4.663.161.

[0170] Los liposomas unilamelares, también denominados vesículas lamelares individuales, son vesículas esféricas compuestas de una membrana de bicapa lipídica que define un compartimento cerrado. La membrana de bicapa está compuesta de dos capas de lípidos; una capa interior y una capa exterior. La capa exterior de moléculas de lípido están orientadas con sus partes de cabeza hidrófila hacia el entorno acuoso exterior y sus colas hidrófobas apuntando hacia abajo hacia el interior del liposoma. La capa interior de lípido se extiende directamente debajo de la capa externa; los lípidos están orientados con sus cabezas hacia el interior acuoso del liposoma y sus colas hacia las colas de la capa externa de lípidos.

[0171] Los liposomas multilamelares, también denominados vesículas multilamelares, están compuestos de más de una membrana de bicapa lipídica, cuyas membranas definen más de un compartimento cerrado. Las membranas están dispuestas de forma concéntrica de modo que las diferentes membranas están separadas por compartimientos como una piel de cebolla.

[0172] Por lo tanto, parte o todo el compuesto de la invención está situado en uno o más de los compartimentos de un liposoma o micela, o el compuesto de la invención está unido a la membrana del liposoma. Cuando un compuesto está unido a una membrana lipídica, al menos el anillo de lactona de parte o de todo el compuesto de la invención se une a la membrana lipídica del liposoma, y cuando el liposoma contiene más de una membrana de bicapa, el compuesto de la invención se une a al menos una membrana. Los compuestos de la invención que tienen una alta afinidad por dicha membrana tienden a permanecer unidos a la membrana. Los compuestos de la invención con afinidad baja por la membrana de liposoma, se disociarán al menos parcialmente, de la membrana de liposoma, y residen en el compartimiento del liposoma.

[0173] Las micelas como se definen en el presente documento son receptáculos esféricos compuestos de una sola membrana de monocapa que define un compartimento cerrado y la membrana está compuesta de moléculas de tensioactivo orientadas de modo que las colas hidrocarbonadas están orientadas hacia el compartimento y las partes de cabezas polares están orientadas hacia el entorno acuoso exterior. Los compuestos de la invención, cuando se asocian con micelas, están en el compartimento, unidos a la membrana de la micela, o unidos a la superficie exterior de la micela.

[0174] Los liposomas se han usado con éxito para administrar medicamentos a pacientes de cáncer, y se ha mostrado que son útiles en clínica en el suministro de fármacos anticancerígenos tales como doxorubicina, daunorubicina y complejos de cisplatino. Forssen, y col., *Cancer Res*. 1992, 52: 3255-3261; Perex-Soler, y col., *Cancer Res*. 1990, 50: 4260-4266; y, Khokhar, y col., *J. Med. Chem*. 1991, 34: 325-329.

[0175] De forma similar, las micelas también se han usado para suministrar medicamentos a pacientes, (Broden y col., *Acta Pharm Suec*. 19: 267-284 (1982)) y las micelas se han usado como vehículos de fármacos y para suministro de fármacos dirigido, (D. D. Lasic, *Nature* 335: 279-280 (1992); y, Supersaxo y col., Pharm Res. 8: 1280-1291 (1991)), incluyendo medicamentos para el cáncer, (Fung y col., *Biomater. Artif. Cells. Artif. Organs* 16: 439 et seq. (1988); y Yokoyama y col., *Cancer Res*. 51: 3229-3236 (1991)).

[0176] Los liposomas y/o las micelas que contienen el compuesto de la invención se pueden administrar a un paciente con cáncer, típicamente por vía intravenosa. Los liposomas y/o las micelas son transportadas por el sistema circulatorio a las células cancerosas, donde la membrana de las vesículas se funde con la membrana de la célula cancerosa, de modo que libera el compuesto de la invención en la célula cancerosa, o donde los liposomas y/o micelas que van a ser absorbidos por las células cancerosas, el compuesto de la invención se difunde desde los liposomas y/o micelas que van a ser absorbidos por las células cancerosas.

[0177] Cualquier mezcla lipídica de lípidos que forma liposomas y/o micelas es adecuada. Son adecuadas las fosfatidilcolinas, incluyendo, por ejemplo, L-α-dimiristoilfosfatidilcolina (DPMC), 1-α-dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y L-α-diestearoilfosfatidilcolina (DSPC). También son adecuados fosfatidilgliceroles, incluyendo, por ejemplo, L-α-

dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG). La DMPC y el DMPG son ambos fase fluida a 37, por ejemplo, es adecuado L-α-dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG). La DMPC y el DMPG son ambos fase fluida a 37°C, mientras que la DSPC es fase sólida a 37°C. Puesto que la presencia de lípido con carga negativa en la membrana de liposoma hace que los liposomas se repelan entre sí, se pueden incorporar pequeñas cantidades, tal como por ejemplo aproximadamente 10%, de un lípido con carga negativa, tal como diestearoilfosfotidilglicerol (DSPG), en los liposomas de DSPC. Otros fosfolípidos adecuados incluyen: fosfatidiletanolaminas, fosfatidilinositoles, y ácidos fosfatídicos que contienen ácido láurico, mirístico, palmítico, palmitoleico, esteárico, oleico, linoleico, araquidónico, behénico y lignocérico. Otro lípido adecuado incluye colesterol.

[0178] La patente de EE.UU. 6.096.336 proporciona más orientación para preparar composiciones liposomales.

EJEMPLOS

[0179] En las siguientes descripciones, las rotaciones ópticas se midieron a 20-25ºC con un polarímetro Atago Polax-2L. Los espectros de ^{1}H y ^{13}C se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Unity Inova que trabajaba a 300 y 75 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos se dan con referencia al disolvente usado (7,27 y 77,23 ppm para el $CDCl_3$, 3,31 y 49,15 ppm para el CD_3OD) salvo que se indique lo contrario. Los espectros de masas de ionización por electropulverización (ESIMS) se adquirieron usando el espectrómetro de masas Thermo Finnigan LCQ Advantage.

[0180] La pureza cromatográfica de los productos se evaluó usando módulos de separación Waters Alliance 2695 con sistema de HPLC con detector Waters 2996 PDA usando un gradiente de agua y acetonitrilo, y TLC en gel de sílice 60 F_{254} (APCO, China). Las placas de TLC se visualizaron usando la lámpara de UV o tinción con anisaldehído (en volumen: 93% de etanol, 3,5% de ácido sulfúrico, 1% de ácido acético y 2,5% de anisaldehído). Las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo usando gel de sílice (APCO, China; nº de malla 300-400 μm).

[0181] Todos los productos químicos se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron como se recibieron salvo que se indique otra cosa. Todos los experimentos se llevaron a cabo en una atmósfera de argón seco. Solo se usó el derivado 20(S)-camptotecina (CPT) en todos los experimentos.

[0182] Salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas están en grados Celsius. También, en estos ejemplos y en otros sitios, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

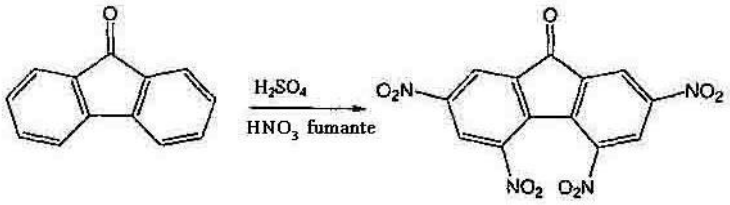
μl = microlitro
Boc = terc-butoxicarbonilo
d = doblete
dd = doblete de dobletes
g = gramos
kg = kilogramos
h = horas
Hz = hertz
l = litros
M = molar
nM = nanomolar
m = multiplete
m/z = relación de masa a carga
EtOH = etanol
H_2SO_4 = ácido sulfúrico
HNO_3 = ácido nítrico
Et_2O = éter dietílico
EtOAc = acetato de etilo
MeOH = metanol
mg = miligramos
MHz = megaHertz
min = minutos
ml = mililitros
mmol = milimoles
mol = moles
N = normal
NaOEt = etóxido sódico
RMN = resonancia magnética nuclear
q = cuartete

s = singlete
t = triplete
$(NH_4)_2SO_4$ = sulfato amónico
Et_2O = éter dietílico
Na_2SO_4 = sulfato sódico
HCl = ácido clorhídrico
AcOH = ácido acético
DCM = diclorometano
DMAP = 4-dimetilaminopiridina
ESI MS = espectroscopía de masas de ionización por electropulverización
$NaHCO_3$ = bicarbonato sódico
TFA = ácido trifluoroacético
Hobt = 1-hidroxibenzotriazol
DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DIC = N,N'-diisopropilcarbodiimida
DMF = N,N-dimetilformamida
t.a. = temperatura ambiente
ac. = acuoso
ppm = partes por millón
mm = micrómetros
Gy = gray

Síntesis de materiales de partida

A. 2,4,5,7-Tetranitrofluoreno (1, TNF)

[0183]

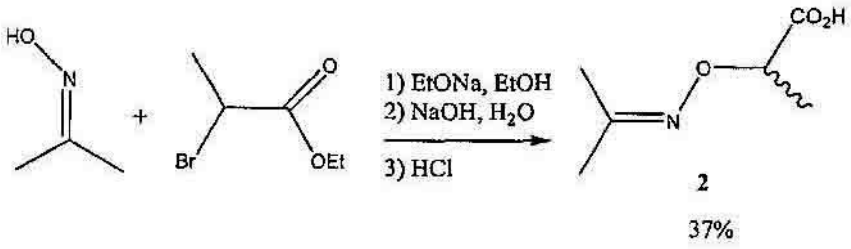


1
81%

[0184] La síntesis de la 2,4,5,7-tetranitrofluorenona (1, TNF) se adaptó de Melvin, S. y col., *Organic Synthesis*, 1962, 42, 95-6. Brevemente, a una suspensión de 9-fluorenona (62,5 g, 346,84 mmol) en H_2SO_4 concentrado (300 ml) se añadió lentamente ácido cítrico fumante (236 ml, 5,205 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo suave (~ 140ºC, temperatura del baño) durante 8 h, y después se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (3 litros) y el precipitado amarillo claro se lavó con agua, se secó a t.a. durante la noche, después con vacío bajo a 80ºC durante 2 días, para dar 101,8 g de TNF 1 en forma de un sólido amarillo (81%). RMN ^1H (acetona-d6): δ 9,05 (s, 2H, Ar), 8,87 (s, 2H, Ar); P.f. 253-255ºC.

B. Ácido (±)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico (2)

[0185]



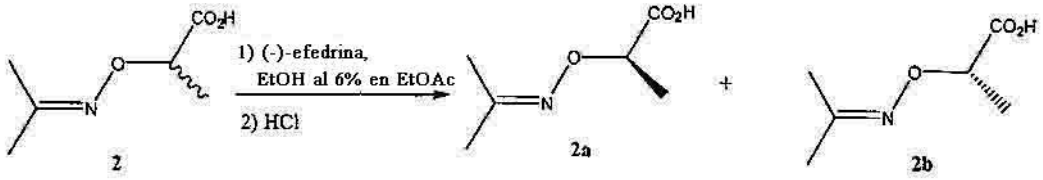
2
37%

[0186] La síntesis del ácido (±)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico (2) se adaptó de Melvin, S. y col., *Organic Synthesis*, 1973, Coll. Vol. 5, 1029-37. Brevemente, a una disolución recién preparada de NaOEt 1 M (35 g en 1 litro) se añadió oxima de acetona (110 g, 1,505 mol) y se enfrió a 0ºC. Se añadió α-bromopropionato de etilo (175 ml, 1,347 mol) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción no subiera por encima de 20ºC. Después de 18 h a t.a., la mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta aproximadamente 500 ml. Se añadió agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con benceno:Et_2O 1:1 (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se separó el disolvente y el residuo aceitoso se destiló para dar 197 g de α-(isopropilidenaminooxi)propionato de etilo en forma de un aceite transparente (83%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 4,5 (q, 1H, *J* = 6,9 Hz, CH), 4,1 (m, 2H, *J* = 7,2 Hz, O-CH_2-Me), 1,84 (s, 3H, CH_3), 1,61 (s, 3H, CH_3), 1,22 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH-CH_3), 1,17 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, -CH_3); P.e. 62-64ºC (4 mm).

[0187] El α-(isopropilidenaminooxi)propionato de etilo se añadió a una disolución de NaOH al 5% (1,2 litros) a 70ºC. Después de 20 min, la disolución se enfrió a t.a. y se acidificó a pH 2,0 con disolución de HCl 5 N. Después, se añadió a la disolución $(NH_4)_2SO_4$ (500 g) y la mezcla se extrajo con benceno:Et_2O 1:1 (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta aproximadamente 200 ml. Se añadió éter de petróleo (500 ml) y la disolución se enfrió a -20ºC durante la noche. El producto recristalizado se recuperó por filtración. Se recuperaron 80 g del producto 2 en forma de un sólido blanco (37%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 4,64 (q, 1H, *J* = 6,9 Hz, CH), 1,93 (s, 3H, CH_3), 1,90 (s, 3H, CH_3), 1,50 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH_3); P.f. 59-61ºC

C. Ácido (+)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico (2a)

[0188]



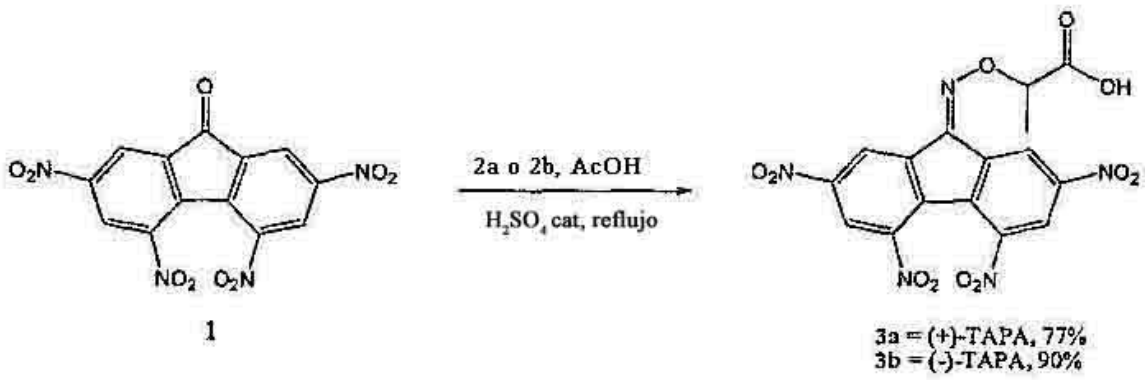
[0189] La síntesis del ácido (+)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico (2a) se adaptó de Melvin, S y col., *Organic Syntheses*, 1973, Coll. Vol. 5, 1029-37. Brevemente, se disolvió hidrocloruro de (-)-efedrina (40 g, 200 mmol) en agua (200 ml) y se añadió una disolución de NaOH 2 N (120 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtro. Se añadió EtOH (50 ml) y la mezcla se diluyó con EtOAc (450 ml). Se añadió ácido (±)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico (29 g, 200 mmol) y la mezcla se dejó permanecer sin alterar a 4ºC durante 16 h. La sal del ácido (-)efedrina-(+)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico cristalina se recuperó por filtración y los cristales secos se recristalizaron en EtOAc (250 ml). El sólido cristalino se disolvió en agua (60 ml) y se trató con disolución de HCl 5 N (14 ml). La disolución se extrajo con benceno:Et_2O 1:1 (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. Se separó el disolvente y el residuo que quedaba se recristalizó en éter de petróleo (75 ml) a -20ºC durante la noche. Se recuperaron 7,6 g de ácido (+)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico 2a. $[\alpha]^{21,4}_D$ = +33,3°(c = 1,05).

D. Ácido (-)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico (2b)

[0190] La síntesis del ácido (-)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico (2b) se adaptó de Melvin, S. y col., *Organic Syntheses*, 1973, Coll. Vol. 5, 1029-37. Brevemente, el filtrado de EtOAc de la preparación del ácido (+)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico se diluyó con un volumen igual de éter de petróleo y se enfrió a 0ºC durante 16 h y se filtró. El sólido cristalino se disolvió en agua (60 ml) y se trató con disolución de HCl 5 N (14 ml). La disolución se extrajo con benceno:Et_2O 1:1 (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se separó y el residuo que quedaba se recristalizó en éter de petróleo (75 ml) a -20ºC durante la noche. Se recuperaron 5,2 g de ácido (-)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico 2b. $[\alpha]^{19,0}_D$ = -33 °(c = 2,00).

E. Ácido (+)-α-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenilidenaminooxi)propiónico (3a, (+)TAPA)

[0191]



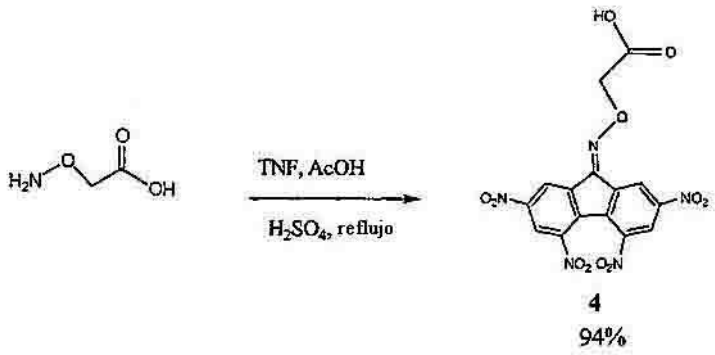
[0192] La síntesis del ácido (+)-α-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenilidenaminooxi)propiónico (3a, (+)TAPA) se adaptó de Melvin, S. y col., *Organic Syntheses*, 1973, Coll. Vol. 5,1029-37. Brevemente, se disolvieron el ácido (+)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico (12,3 g, 84,73 mmol) y 2,4,5,7-tetranitrofluorenona (25,2 g, 70,61 mmol) en AcOH glacial (565 ml) y se añadió H_2SO_4 concentrado (1,41 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 130ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua (500 ml), se enfrió a 0ºC durante la noche y se filtró. El sólido se secó a t.a. durante la noche, seguido de secado con alto vacío a 100ºC durante la noche para dar 15 g de (+)TAPA 3a en forma de un sólido amarillo (77%). RMN ^{1}H (acetona-d_6): δ 9,58 (s, 1H, Ar), 8,98 (s, 2H, Ar), 8,92 (s, 1H, Ar), 5,32 (q, 1H, *J* = 6,9 Hz, CH), 1,93 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH_3); P.f. 201-203ºC (desc.); $[\alpha]^{21}_D$ = -97°.

F. Ácido (-)-α-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenilidenaminooxi)propiónico (3b, (-)TAPA)

[0193] La síntesis del (-)TAPA era similar a la preparación del (+)TAPA. Brevemente, se disolvieron el ácido (-)-α-(isopropilidenaminooxi)propiónico (5 g, 34,44 mmol) y 2,4,5,7-tetranitrofluorenona (8,3 g, 22,96 mmol) en AcOH glacial (184 ml) y se añadió H_2SO_4 (0,46 ml) concentrado. La mezcla se calentó a reflujo a 130ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua (100 ml), se enfrió a 0ºC durante la noche y se filtró. El sólido se secó a t.a. durante la noche, seguido de secado con alto vacío a 100ºC, durante la noche para dar 8,23 g de (-)TAPA 3b en forma de un sólido amarillo (80%). RMN ^{1}H (acetona-d_6): δ 9,58 (s, 1H, Ar), 8,98 (s, 2H, Ar), 8,92 (s, 1H, Ar), 5,32 (q, 1H, *J* = 6,9 Hz, CH), 1,93 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH_3); P.f. 201-203ºC (desc.); $[\alpha]^{21}_D$ = +97°.

G. Ácido 2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenilidenaminooxi-etanoico (4, ácido TNF-etanoico)

[0194]

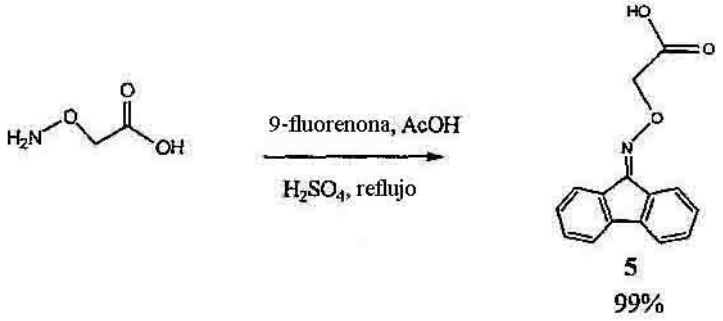


[0195] A una disolución de tetranitrofluorenona (40 g, 111,11 mmol) en AcOH glacial (370 ml) se añadió hemihidrocloruro de carboximetoxilamina (24,3 g, 222,22 mmol) y H_2SO_4 conc. (2,22 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h (~ 150ºC, temperatura del baño) y mientras la disolución estaba todavía caliente, se añadió agua desionizada (100 ml). La mezcla se enfrió a 0ºC durante la noche y el precipitado se recuperó por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó con alto vacío durante la noche, seguido de secado a 100ºC con alto vacío durante 3 días para dar 45,2 g del producto 4 en forma de un sólido amarillo (94%). RMN 1H (acetona-d6): δ 9,59 (s, 1H, Ar),

9,02 (s, 1H, Ar), 8,95 (s, 1H, Ar), 8,93 (s, 1H, Ar), 5,38 (s, 2H, CH2); RMN ^{13}C (acetona-d6): δ 127,01, 123,03, 122,03, 120,44, 73,57. P.f. 203-205ºC, ESIMS: calculado para $C_{15}H_7N_5O_{11}$ [M-H]- 432,01, encontrado 432, 865,2 (dímero).

H. Ácido 9-fluorenilidenaminooxi-etanoico (5, ácido 9F-etanoico)

[0196]

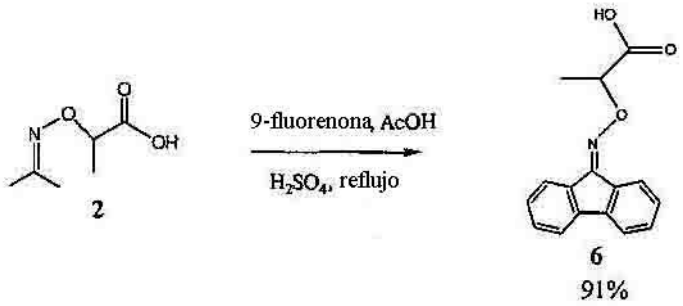


5
99%

[0197] A una disolución de 9-fluorenona (2 g, 11,10 mmol) en AcOH glacial (56 ml) se añadió hemihidrocloruro de carboximetoxilamina (2,43 g, 22,20 mmol) y H_2SO_4 conc. (221 μl). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h (~ 150ºC, temperatura del baño) y mientras la disolución estaba todavía caliente, se añadió agua desionizada (50 ml). La mezcla se enfrió a 0ºC durante la noche y el precipitado se recuperó por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó con alto vacío durante la noche, seguido de secado a 100ºC con alto vacío durante la noche, para dar 2,78 g del producto 5 en forma de un sólido amarillo claro (99%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$:acetona-d6 1:1): δ 8,30 (dd, 1H, J = 0,9, 7,5 Hz, Ar), 7,66-7,61 (m, 3H, Ar), 7,41-7,17 (m, 4H, Ar), 4,91 (s, 2H, CH_2); RMN ^{13}C (acetona-d6): δ 131,74, 130,62, 129,82, 128,58, 128,29, 121,72, 120,49, 120,38, 71,89; P.f. 231-233ºC, ESIMS: calculado para $C_{15}H_{11}NO_3$ [M-H]- 252,07, encontrado 252,3.

I. Ácido (±)-9-fluorenilidenaminooxi-propiónico (6, ácido 9F-propiónico)

[0198]



2

6
91%

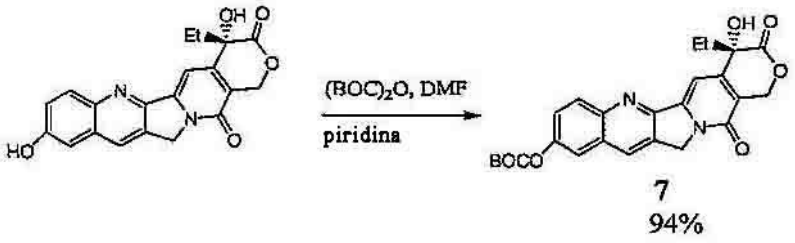
[0199] A una disolución de 9-fluorenona (2 g, 11,10 mmol) en AcOH glacial (89 ml) se añadió el ácido (±)-(isopropilidenaminooxi)propiónico 2 (1,93 g, 13,32 mmol) y H_2SO_4 conc. (222 μl). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h (~ 150ºC, temperatura del baño) y mientras la disolución estaba todavía caliente, se añadió agua desionizada (50 ml). La mezcla se enfrió a 0ºC durante la noche y el precipitado se recuperó por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó con alto vacío durante la noche, seguido de secado a 100ºC con alto vacío durante la noche para dar 2,7 g del producto 6 en forma de un sólido amarillo claro (91%). RMN 1H (acetona-d6): δ 8,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz, Ar), 7,84-7,77 (m, 2H, Ar), 7,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Ar), 7,54-7,29 (m, 4H, Ar), 5,03 (q, 1H, J = 6,9 Hz, CH), 1,70 (d, 1H, J = 6,9 Hz, CH_3); RMN ^{13}C (acetona-d6): δ 131,67, 130,55, 129,78, 128,58, 128,26, 121,68, 120,46, 120,36, 79,12, 16,97; P.f. 174-176ºC, ESIMS: calculado para $C_{16}H_{13}NO_3$ [M-H]- 266,09, encontrado 266,1.

Síntesis de compuestos

Ejemplo 1

10-terc-Butoxicarboniloxicamptotecina (7, Boc-10H-CPT)

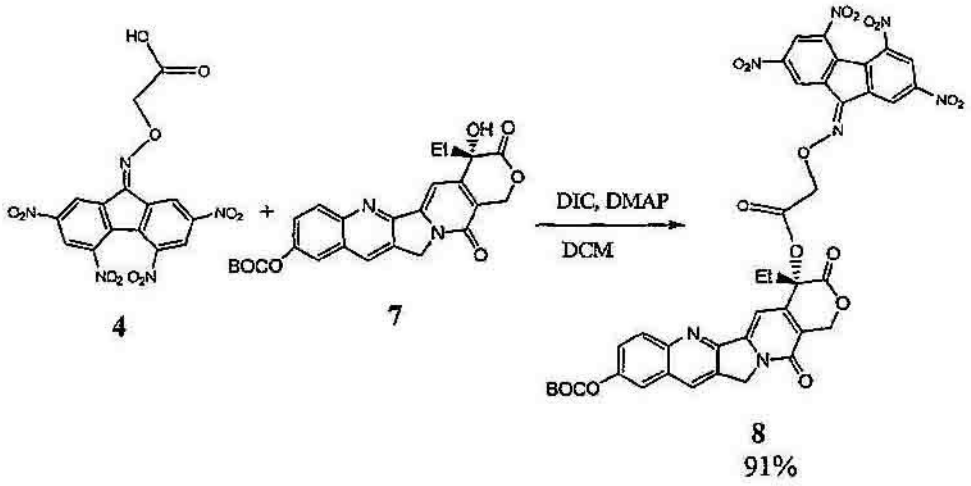
[0200]



[0201] Se disolvieron $(BOC)_2O$ (12 g, 54,79 mmol) y 10-hidroxi-camptotecina (10 g, 27,40 mmol) en DMF (137 ml) y se añadió piridina (46 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (800 ml) y se lavó con agua (3 x 300 ml), HCl 1 N (3 x 300 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. Se evaporó el disolvente para dar 12 g del producto bruto 7 (94%). RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 8,34 (s, 1H, Ar), 8,25 (s, 1H, Ar), 8,21 (s, 1H, Ar), 7,75 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, Ar), 7,67 (s, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H, Ar), 5,75 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,31 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,30 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 1,91 (m, *J* = 6 Hz, 2H, CH_2-Me), 1,62 (s, 9H, t-Bu), 1,06 (t, *J* = 6 Hz, 3H, CH_3).

Éster de 20-O-(TNF-etanoil)-Boc-10H-CPT (8)

[0202]



[0203] A una disolución de ácido TNF-etanoico 4 (4,3 g 9,95 mmol), Boc-10H-CPT 7 (3,08 g, 6,63 mmol) y DIC (3,08 ml, 19,89 mmol) en DCM anhidro (120 ml) se añadió una disolución de DMAP (324 mg, 2,65 mmol) en DCM anhidro (13 ml). Después de 1 h a t.a, se añadieron DIC (3,08 ml, 19,89 mmol) y ácido TNF-etanoico (1,43 g, 3,32 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con HCl 1 N (2x 150 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x 150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se trató con carbón activado y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo que quedaba se purificó por columna de gel de sílice con EtOAc:Hexanos al 50-80%, para dar 5,3 g del éster de 20-*O*-(TNFetanoil)-Boc-10H-CPT 8 en forma de un sólido amarillo (91%). RMN ^1H (acetona-d_6) δ 9,5 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,94 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,69 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,60 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,56 (s, 1H, Ar), 7,94 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, Ar), 7,81 (s, 1H, Ar), 7,59 (dd, 1H, *J*= 2,7, 9,0 Hz, Ar), 7,20 (s, 1H), 5,66-5,37 (m, 4H, -C-CH_2-O-C (O)- y -C-CH_2-N-), 5,30 (s, 2H, O-

C(O)-CH_2-O-), 2,30 (m, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH_2-Me), 1,58 (s, 9H, t-Bu), 0,97 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH_3); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 167,12, 166,99, 157,30, 152,13, 150,23, 149,09, 148,54, 146,57, 146,42, 144,57, 140,65, 133,93, 131,30, 130,82, 129,34, 128,70, 127,30, 126,29, 122,68, 121,66, 121,14, 120,83, 118,68, 95,98, 84,90, 73,70, 67,70, 50,39, 32,35, 28,07, 7,95.; P.f. 205-207ºC (desc.), ESIMS: calculado para $C_{40}H_{29}N_7O_{17}$ $[M+H]^+$ 880,16, encontrado 880,4.

[0204] Sustituyendo la Boc-10H-CPT 7 en la etapa 1 de este ejemplo, por otros análogos de camptotecina, se preparan otros compuestos descritos en el presente documento. Otros análogos de camptotecina incluyen los siguientes:

(20S)-9-nitro-CPT;
(20S)-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-hidroxi-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-acetoxi-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-hidroxi-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-acetoxi-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-9-hidroxi-CPT;
(20S)-9-amino-CPT;
(20S)-10-amino-CPT;
(20S)-9-amino-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metilamino-CPT;
(20S)-9-cloro-CPT;
(20S)-9-fluoro-CPT;
(20S)-9-piperidino-CPT;
(20S)-9-morfolinometil-CPT;
(20S)-9,10-dicloro-CPT;
(20S)-10-bromo-CPT;
(20S)-10-cloro-CPT;
(20S)-10-metil-CPT;
(20S)-10-fluoro-CPT;
(20S)-10-nitro-CPT;
(20S)-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-10-formil-CPT;
(20S)-10-nonilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-undecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-heptadecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-nonadecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-9-vitro-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-(4-metilpiperazinilmetil)-10-hidroxi-(CPT);
(20S)-9-[4-(1-piperidino)-1-piperidinometil]-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metil-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-cloro-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-ciano-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-acetoxi-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-acetilamino-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-aminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-etoximetil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-n-propilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-ciclohexilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-(2-hidroxietil)aminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-(trimetilamonio)metil-10-hidroxi-CPT, metanosulfonato;
(20S)-9-morfolinometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-5-(2-hidroxietoxi)-CPT
(20S)-9-cianometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-CPT-7-aldehído;
(20S)-10-metoxi-CPT-7- aldehído;
(20S)-7-acetoximetil-CPT;
(20S)-7-acetoximetil-10-metil-CPT;
(20S)-7-ciano-10-metoxi-CPT;
(20S)-7-ciano-CPT;

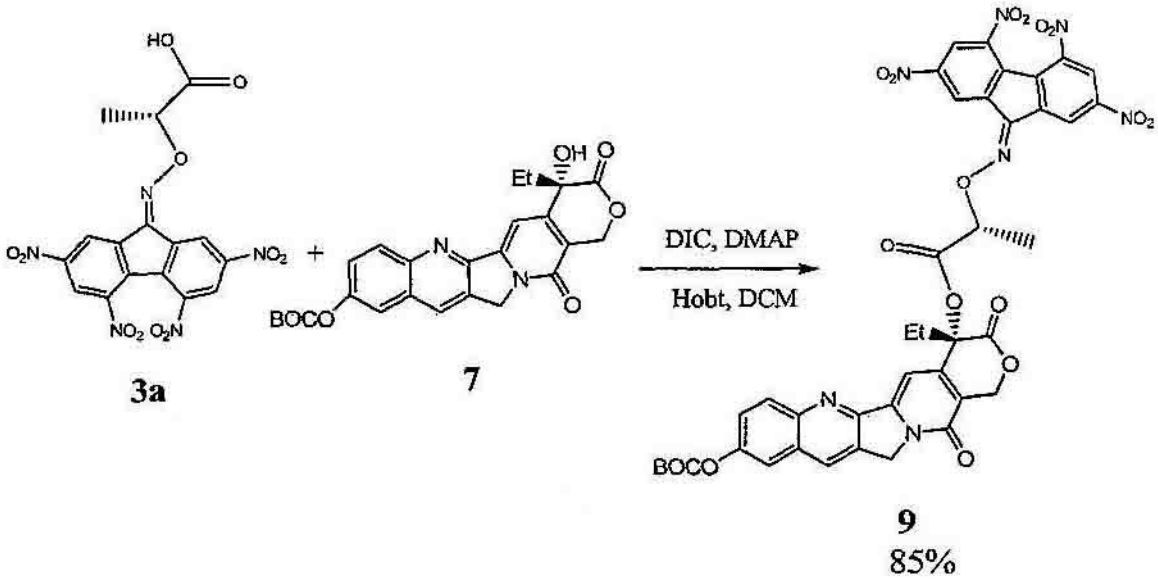
(20S)-7-formiletenil-CPT;
(20S)-7-etoxicarboniletenil-CPT;
(20S)-7-cianoetenil-CPT;
(20S)-7-(2,2-dicianoetenil)-CPT;
(20S)-7-(2-ciano-2-etoxicarbonil)etenil-CPT;
(20S)-7-etoxicarboniletil-CPT;
(20S)-7-etil-CPT;
(20S)-7-n-propil-CPT;
(20S)-7-acetoximetil-CPT;
(20S)-7-n-propilcarboniloximetil-CPT;
(20S)-7-etoxicarbonil-CPT;
(20S)-7-etil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-acetiloxi-CPT;
(20S)-7-metil-10-aminocarboniloxi-CPT;
(20S)-7-n-propil-10-piperidinocazboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(2-dimetilamino)etil-CPT; y
derivados de (20S)-7-etil-10-carbamoiloxi de CPT tales como
(20S)-7-etil-10-[4(1-piperidino)-piperidino carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(1-piperazina)carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(4-i-propilaminocarbonilmetilpiperazina)carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4(1-pirrolidinil)piperazina]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[(4-(dimetilamino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(di-n-propilamino)-1-piperidinol]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[(4-(di-n-butilamino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(1-pirrolidino)-1-piperidino)]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[N-metil-N-2-(dimetilamino)etilamino]carboniloxi-CPT
(20S)-7-(terc-butildimetilsilil)-CPT
(20S)-7-(terc-butoxiiminometil)-CPT (Gimatecán)
(20S)-7-butil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-bromometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-butil-10-amino-CPT
(20S)-7-(terc-butildimetilsilil)-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-[(2-trimetilsilil)etil)]-CPT (Karentican)
(20S)-7-[(4-fluorofenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(4-metoxifenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)acetiloximetil]-CPT
(20S)-10-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)acetiloxi]-CPT
(20S)-10-[(3,4,5-trimetoxifenil)acetiloxi]-CPT
(20S)-7-(4-metilpiperazinometilen)-10,11-etilendioxi-CPT (Exatecán)
(20S)-7-[2-(N-isopropilamino)etil]-CPT (Belotecán)
(20S)-[5(RS)-(2-hidroxietoxi)]-CPT
(20S)-7-etil-9-alil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-alil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-propil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-propil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-7,9-dietil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7,9-dietil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-10-(sales de amonio cuaternario sustituido)-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-amino-CPT

(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10-hidroxi-CPT; y similares.

Ejemplo 2

Éster de 20-O-[(+)TAPA]-Boc-10H-CPT (9)

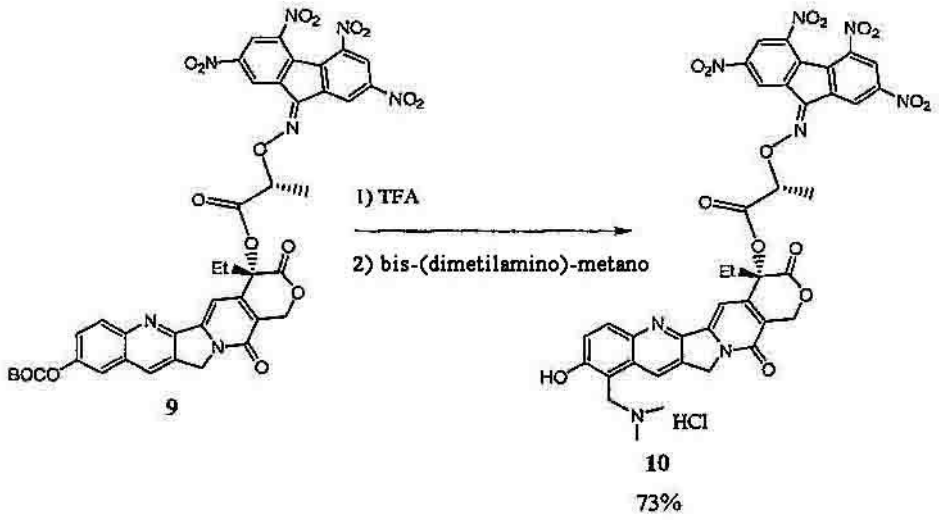
[0205]



[0206] A una disolución de (+)TAPA 3a (360 mg, 0,81 mmol), Boc-10H-CPT 7 (250 mg, 0,54 mmol), Hobt (80 mg, 0,59 mmol) y DIC (250 μl, 1,61 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió a una disolución de DMAP (26 mg, 0,22 mmol) en DCM anhidro (1 ml). Después de 1 h a t.a., se añadieron DIC (250 μl, 1,61 mmol) y (+)TAPA 3a (120 mg, 0,27 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con HCl 1 N (2x 25 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se trató con carbón activado y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo que quedaba se purificó por columna en gel de sílice con EtOAc:Hexanos al 50-80% para dar 400 mg del éster de 20- O-[(+)TAPA]-Boc-10H-CPT 9 en forma de un sólido amarillo (85%). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 9,40 (s, 1H, Ar), 8,85 (s, 1H, Ar), 8,54 (s, 1H, Ar), 8,33 (s, 2H, Ar), 7,83-7,58 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 5,68 (d, 1H, J = 17,4 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,52-5,42 (m, 2H, -C-CH_2-O-C(O)- y O-C(O)-CH(Me)-O-), 5,28 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 2,55-2,20 (dm, 2H, CH_2-Me), 1,87 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH_3), 1,63 (s, 9H, t-Bu), 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH_3); RMN ^{13}C (acetona-d_6): δ 169,05, 150,30, 149,05, 146,40, 146,22, 144,54, 131,18, 130,63, 129,36, 127,26, 126,40, 122,55, 121,32, 120,54, 118,77, 95,92, 81,03, 67,81, 50,36, 32,48, 28,09, 17,28, 7,95; P.f. 210-215ºC (desc.); ESIMS: calculado para $C_{41}H_{31}N_7O_{17}$ $[M+H]^+$ 894,18, encontrado 894,3.

Compuesto 10

[0207]



9

10

73%

[0208] El éster de 20-*O*-[(+)TAPA]-Boc-10H-CPT 7 (4 g, 4,47 mmol) se disolvió en TFA (90 ml). Después de agitar a t.a. durante 1 h, se añadió lentamente bis-(dimetilamina)-metano (30 ml). La mezcla s agitó a t.a. durante 45 min y el producto bruto precipitó por adición de agua. Se filtró y el precipitado se disolvió en DCM (300 ml), se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (3 x 200 ml, la disolución se volvió roja), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se separó el disolvente. El sólido rojo oscuro se disolvió en MeOH (100 ml) y se añadieron 25 ml de HCl 2 M en Et_2O. Se filtró y el sólido amarillo se secó a vacío para dar 2,88 g del producto 10 en forma de la sal de hidrocloruro (73%). RMN ^1H ($CDCl_3$:CD_3OD 1:1): δ 9,22 (s, 1H, Ar), 8,62 (s, 2H, Ar), 8,31 (s, 1H, Ar), 8,21 (s, 1H, Ar), 7,76 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, Ar), 7,37 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, Ar), 7,29 (s, 1H), 5,46-5,19 (m, 3H), 5,13 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 4,60 (m, 2H), 2,77 (s, 3H, -N-CH_3), 2,72 (s, 3H, -N-CH_3), 2,05 (dm, 2H, *J*= 7,5 Hz, -CH_2-Me), 1,65 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH_3), 0,80 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH_3); P.f. 210-213ºC (desc.); ESIMS: calculado para $C_{39}H_{30}N_8O_{15}$ $[M+H]^+$ 851,18, encontrado 851,4.

[0209] Sustituyendo la Boc-10H-CPT 7 en la etapa 1 de este ejemplo por otros análogos de camptotecina, se preparan otros compuestos descritos en el presente documento. Otros análogos de camptotecina incluyen los siguientes:

(20S)-9-nitro-CPT;
(20S)-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-hidroxi-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-acetoxi-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-hidroxi-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-acetoxi-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-9-hidroxi-CPT;
(20S)-9-amino-CPT;
(20S)-10-amino-CPT;
(20S)-9-amino-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metilamino-CPT;
(20S)-9-cloro-CPT;
(20S)-9-fluoro-CPT;
(20S)-9-piperidino-CPT;
(20S)-9-morfolinometil-CPT;
(20S)-9,10-dicloro-CPT;
(20S)-10-bromo-CPT;
(20S)-10-cloro-CPT;
(20S)-10-metil-CPT;
(20S)-10-fluoro-CPT;
(20S)-10-nitro-CPT;
(20S)-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-10-formil-CPT;
(20S)-10-nonilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-undecilcarboniloxi-CPT;

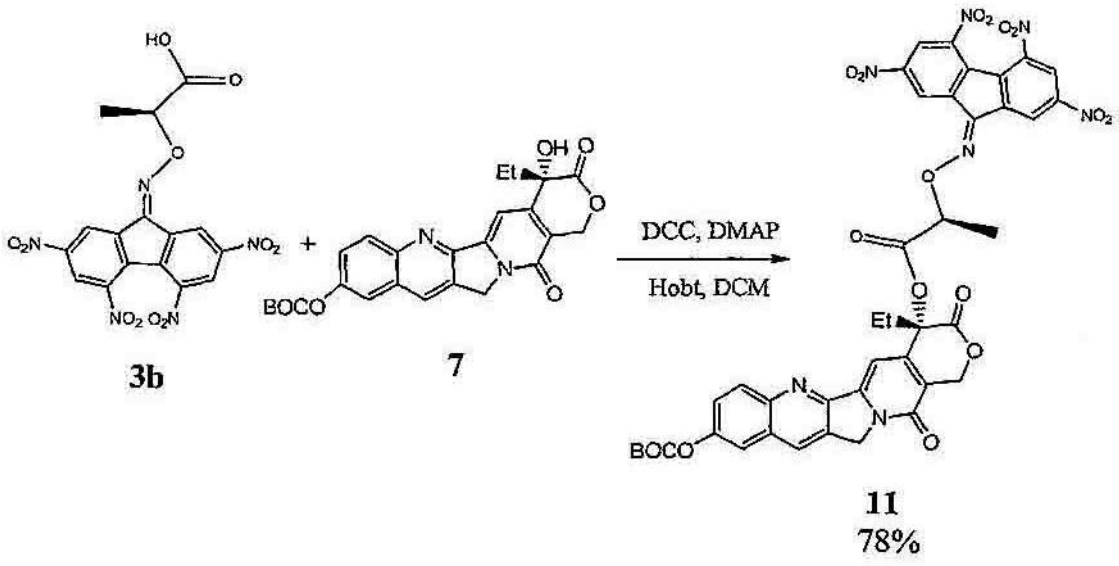
(20S)-10-heptadecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-nonadecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-9-nitro-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-(4-metilpiperazinilmetil)-10-hidroxi-(CPT);
(20S)-9-[4-(1-piperidino)-1-piperidinometil]-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metil-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-cloro-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-ciano-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-acetoxi-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-acetilamino-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-aminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-etoximetil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-n-propilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-ciclohexilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-(2-hidroxietil)aminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-(trimetilamonio)metil-10-hidroxi-CPT, metanosulfonato;
(20S)-9-morfolinometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-5-(2-hidroxietoxi)-CPT
(20S)-9-cianometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-CPT-7-aldehído;
(20S)-10-metoxi-CPT-7- aldehído;
(20S)-7-acetoximetil-CPT;
(20S)-7-acetoximetil-10-metil-CPT;
(20S)-7-ciano-10-metoxi-CPT;
(20S)-7-ciano-CPT;
(20S)-7-formiletenil-CPT;
(20S)-7-etoxicarboniletenil-CPT;
(20S)-7-cianoetenil-CPT;
(20S)-7-(2,2-dicianoetenil)-CPT;
(20S)-7-(2-ciano-2-etoxicarbonil)etenil-CPT;
(20S)-7-etoxicarboniletil-CPT;
(20S)-7-etil-CPT;
(20S)-7-n-propil-CPT;
(20S)-7-acetoximetil-CPT;
(20S)-7-n-propilcarboniloximetil-CPT;
(20S)-7-etoxicarbonil-CPT;
(20S)-7-etil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-acetiloxi-CPT;
(20S)-7-metil-10-aminocarboniloxi-CPT;
(20S)-7-n-propil-10-piperidinocazboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(2-dimetilamino)etil-CPT; y
derivados de (20S)-7-etil-10-carbamoiloxi de CPT tales como
(20S)-7-etil-10-[4(1-piperidino)-piperidino carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(1-piperazina)carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(4-i-propilaminocarbonilmetilpiperazina)carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4(1-pirrolidinil)piperazina]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[(4-(dimetilamino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(di-n-propilamino)-1-piperidinol]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[(4-(di-n-butilamino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(1-pirrolidino)-1-piperidino)]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[N-metil-N-2-(dimetilamino)etilamino]carboniloxi-CPT
(20S)-7-(terc-butildimetilsilil)-CPT
(20S)-7-(terc-butoxiiminometil)-CPT (Gimatecán)
(20S)-7-butil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-bromometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-butil-10-amino-CPT
(20S)-7-(terc-butildimetilsilil)-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-[(2-trimetilsilil)etil)]-CPT (Karenticán)
(20S)-7-[(4-fluorofenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(4-metoxifenoxi)acetiloximetil]-CPT

(20S)-7-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)acetiloximetil]-CPT
(20S)-10-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)acetiloxi]-CPT
(20S)-10-[(3,4,5-trimetoxifenil)acetiloxi]-CPT
(20S)-7-(4-metilpiperazinometilen)-10,11-etilendioxi-CPT (Exatecán)
(20S)-7-[2-(N-isopropilamino)etil]-CPT (Belotecán)
(20S)-[5(RS)-(2-hidroxietoxi)]-CPT
(20S)-7-etil-9-alil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-alil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-propil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-propil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-7,9-dietil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7,9-dietil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-10-(sales de amonio cuaternario sustituido)-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10-hidroxi-CPT; y similares.

Ejemplo 3

Éster de 20-O-[(-)TAPA]-Boc-10H-CPT (11)

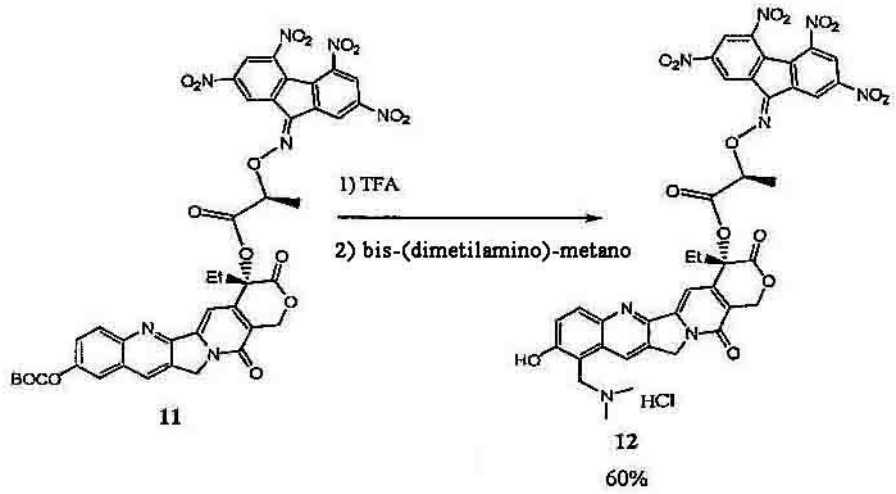
[0210]



[0211] A una disolución de (-)TAPA 3b (1,44 g, 3,23 mmol), Boc-10H-CPT 7 (1 g, 2,15 mmol), Hobt (320 mg, 2,37 mmol) y DCC (1,33 g, 6,45 mmol) en DCM anhidro (40 ml) se añadió una disolución de DMAP (105 mg, 0,86 mmol) en DCM anhidro (3 ml). Después de 1 h a t.a., se añadieron DCC (1,33 g, 6,45 mmol) y (-)TAPA 3b (400 mg, 0,84 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró, se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (2x 100 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se trató con carbón activado y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo que quedaba se purificó por columna en gel de sílice con EtOAc:Hexanos al 50-80% para dar 1,47 g del éster de 20-O-[(-)TAPA]-Boc-10H-CPT 11 en forma de un sólido amarillo (78%). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 9,52 (s, 1H, Ar), 8,99 (s, 1H, Ar), 8,48 (s, 1H, Ar), 8,33 (s, 2H, Ar), 7,83-7,58 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 5,68 (d, 1H, J = 17,4 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,52-5,42 (m, 2H, -C-CH_2-O-C(O)- y O-C(O)-CH(Me)-O-), 5,28 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 2,55-2,20 (dm, 2H, CH_2-Me), 1,96 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH_3), 1,63 (s, 9H, t-Bu), 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH_3); P.f. 210-215ºC (desc.); ESIMS: calculado para $C_{41}H_{31}N_7O_{17}$ $[M+H]^+$ 894,18, encontrado 894,3.

Compuesto 12

[0212]



[0213] El éster de 20-*O*-[(-)TAPA]-Boc-10H-CPT 8 (1,3 g, 1,48 mmol) se disolvió en TFA (15 ml). Después de agitar a t.a. durante 1 h, se añadió lentamente bis-(dimetilamina)-metano (7,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 45 min y el producto bruto precipitó por adición de agua. Se filtró y el precipitado se disolvió en DCM (75 ml), se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 50 ml, la disolución se volvió roja), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se separó el disolvente. El sólido rojo oscuro se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadieron 10 ml de HCl 2 M en Et_2O. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por columna en gel de sílice con MeOH:DCM al 5-20%, para dar 786 mg del producto 12 como la sal de hidrocloruro (60%). RMN ^1H (CD_3OD): 9,55 (s, 1H, Ar), 9,07 (s, 1H, Ar), 8,77 (s, 1H, Ar), 8,26 (s, 1H, Ar), 8,05 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, Ar), 7,57-7,52 (m, 2H, Ar), 7,21 (s, 1H), 5,70-5,50 (m, 3H), 5,31 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 4,60 (m, 2H), 3,07 (s, 6H, -N-CH_3), 2,38 (dm, 2H, *J* = 7,2 Hz, -CH_2-Me), 1,93 (d, 3H, *J*= 6,6 Hz, CH_3), 0,98 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH_3); ESIMS: calculado para $C_{39}H_{30}N_8O_{15}$ $[M+H]^+$ 851,18, encontrado 851,4.

[0214] Sustituyendo la Boc-10H-CPT 7 en la etapa 1 de este ejemplo por otros análogos de camptotecina, se preparan otros compuestos descritos en el presente documento. Otros análogos de camptotecina incluyen los siguientes:

(20S)-9-nitro-CPT;
(20S)-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-hidroxi-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-acetoxi-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-hidroxi-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-acetoxi-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-9-hidroxi-CPT;
(20S)-9-amino-CPT;
(20S)-10-amino-CPT;

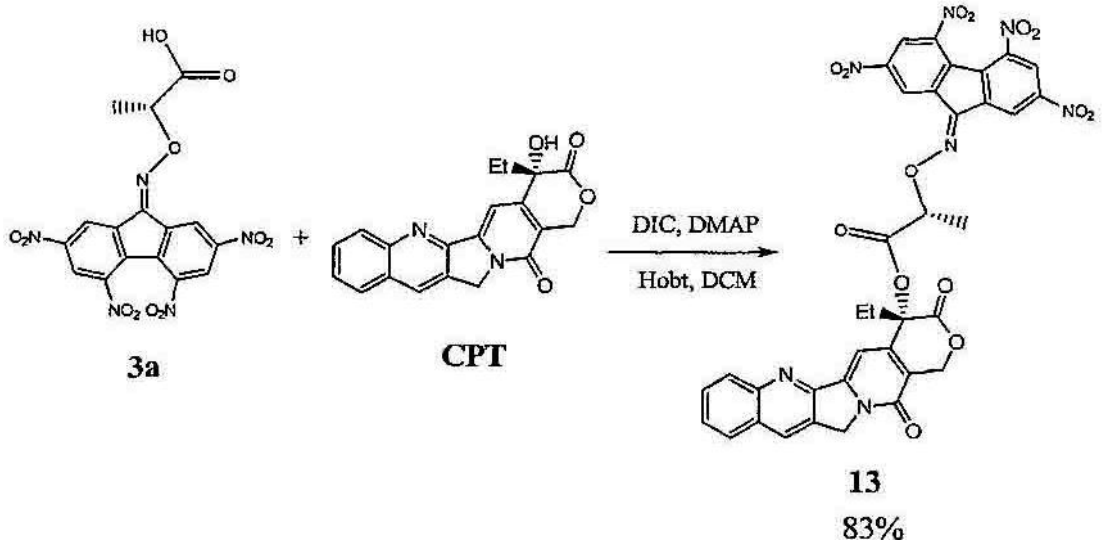
(20S)-9-amino-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metilamino-CPT;
(20S)-9-cloro-CPT;
(20S)-9-fluoro-CPT;
(20S)-9-piperidino-CPT;
(20S)-9-morfolinometil-CPT;
(20S)-9,10-dicloro-CPT;
(20S)-10-bromo-CPT;
(20S)-10-cloro-CPT;
(20S)-10-metil-CPT;
(20S)-10-fluoro-CPT;
(20S)-10-nitro-CPT;
(20S)-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-10-formil-CPT;
(20S)-10-nonilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-undecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-heptadecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-nonadecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-9-nitro-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-(4-metilpiperazinilmetil)-10-hidroxi-(CPT);
(20S)-9-[4-(1-piperidino)-1-piperidinometil]-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metil-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-cloro-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-ciano-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-acetoxi-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-acetilamino-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-aminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-etoximetil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-n-propilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-ciclohexilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-(2-hidroxietil)aminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-(trimetilamonio)metil-10-hidroxi-CPT, metanosulfonato;
(20S)-9-morfolinometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-5-(2-hidroxietoxi)-CPT
(20S)-9-cianometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-CPT-7-aldehído;
(20S)-10-metoxi-CPT-7- aldehído;
(20S)-7-acetoximetil-CPT;
(20S)-7-acetoximetil-10-metil-CPT;
(20S)-7-ciano-10-metoxi-CPT;
(20S)-7-ciano-CPT;
(20S)-7-formiletenil-CPT;
(20S)-7-etoxicarboniletenil-CPT;
(20S)-7-cianoetenil-CPT;
(20S)-7-(2,2-dicianoetenil)-CPT;
(20S)-7-(2-ciano-2-etoxicarbonil)etenil-CPT;
(20S)-7-etoxicarboniletil-CPT;
(20S)-7-etil-CPT;
(20S)-7-n-propil-CPT;
(20S)-7-acetoximetil-CPT;
(20S)-7-n-propilcarboniloximetil-CPT;
(20S)-7-etoxicarbonil-CPT;
(20S)-7-etil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-acetiloxi-CPT;
(20S)-7-metil-10-aminocarboniloxi-CPT;
(20S)-7-n-propil-10-piperidinocazboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(2-dimetilamino)etil-CPT; y
derivados de (20S)-7-etil-10-carbamoiloxi de CPT tales como
(20S)-7-etil-10-[4(1-piperidino)-piperidino carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(1-piperazina)carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(4-i-propilaminocarbonilmetilpiperazina)carboniloxi-CPT;

(20S)-7-etil-10-[4(1-pirrolidinil)piperazina]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[(4-(dimetilamino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(di-n-propilamino)-1-piperidinol]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[(4-(di-n-butilamino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(1-pirrolidino)-1-piperidino)]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[N-metil-N-2-(dimetilamino)etilamino]carboniloxi-CPT
(20S)-7-(terc-butildimetilsilil)-CPT
(20S)-7-(terc-butoxiiminometil)-CPT (Gimatecán)
(20S)-7-butil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-bromometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-butil-10-amino-CPT
(20S)-7-(terc-butildimetilsilil)-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-[(2-trimetilsilil)etil)]-CPT (Karenticán)
(20S)-7-[(4-fluorofenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(4-metoxifenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)acetiloximetil]-CPT
(20S)-10-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)acetiloxi]-CPT
(20S)-10-[(3,4,5-trimetoxifenil)acetiloxi]-CPT
(20S)-7-(4-metilpiperazinometilen)-10,11-etilendioxi-CPT (Exatecán)
(20S)-7-[2-(N-isopropilamino)etil]-CPT (Belotecán)
(20S)-[5(RS)-(2-hidroxietoxi)]-CPT
(20S)-7-etil-9-alil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-alil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-propil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-propil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-7,9-dietil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7,9-dietil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-10-(sales de amonio cuaternario sustituido)-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10-hidroxi-CPT; y similares.

Ejemplo 4

Compuesto 13

[0215]

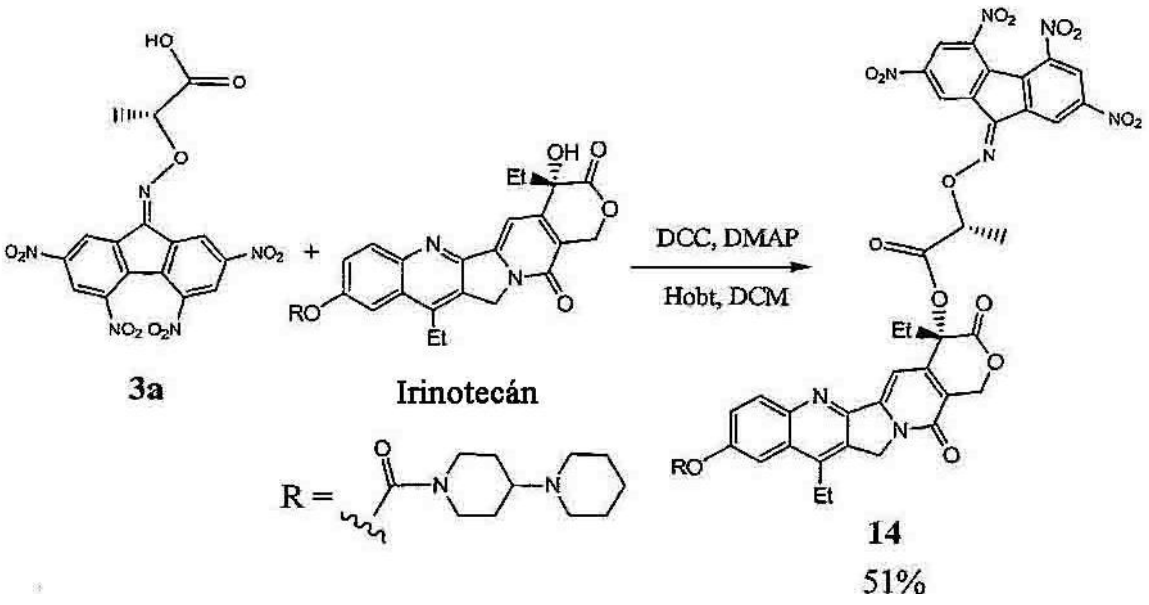


[0216] A una disolución de (+)TAPA 3a (1,9 g 4,31 mmol), camptotecina (1,0 g, 2,87 mmol), Hobt (426 mg, 3,16 mmol) y DIC (0,89 ml, 5,74 mmol) en DCM anhidro (52 ml) se añadió una disolución de DMAP (140 mg, 1,15 mmol) en DCM anhidro (5 ml). Después de 1 h a t.a., se añadieron DIC (0,89 ml, 5,74 mmol) y (+)-TAPA 3a (0,67 g, 1,43 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con HCl 1 N (2x 150 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x 150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se trató con carbón activado y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo que quedaba se purificó por columna en gel de sílice con EtOAc:Hexanos al 50-80%, para dar 1,85 g del producto 13 en forma de un sólido amarillo (83%). RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 9,44 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,80 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,52 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,33 (s, 2H, Ar), 7,91 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, Ar), 7,8-7,65 (m, 2H, Ar), 7,43 (m, 1H, Ar), 7,17 (s, 1H), 5,72 (d, 1H, *J* = 17,7 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,55-5,44 (m, 2H, -C-CH_2-O-C(O)- y O-C(O)-CH(Me)-O-), 5,28 (s, 2H, -CCH_2- N-), 2,35 (dm, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH_2-Me), 1,83 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, -$CH(CH_3)$), 0,97 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH_3); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 168,98, 166,94, 157,36, 152,05, 148,97, 148,39, 148,14, 147,47, 146,43, 146,34, 144,80, 140,75, 133,99, 133,58, 132,19, 131,64, 131,19, 129,02, 128,80, 128,48, 128,16, 127,19, 122,43, 121,1-8, 121,12, 120,53, 96,15, 81,11, 67,67, 53,80, 50,43, 32,39, 17,24, 7,91; P.f. 210-213ºC (desc.), ESIMS: calculado para $C_{36}H_{23}N_7O_{14}$ $[M+H]^+$ 778,13, encontrado 778,0.

Ejemplo 5

Compuesto 14

[0217]

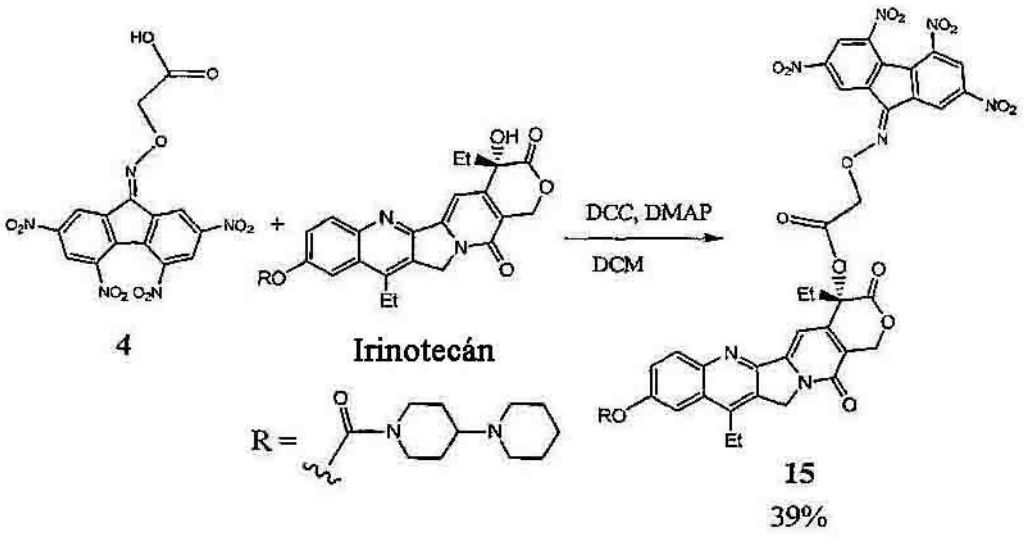


[0218] A una disolución de (+)TAPA 3a (1,43 g, 3,19 mmol), irinotecán (1,25 g, 2,13 mmol), Hobt (316 mg, 2,34 mmol) y DCC (1,33 g, 6,38 mmol) en DCM anhidro (30 ml) se añadió una disolución de DMAP (78 mg, 0,64 mmol) en DCM anhidro (12 ml). Después de 1 h a t.a., se añadió DCC (1,33 g, 6,38 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró, se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con HCl 1 N (2x 25 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se trató con carbón activado y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo que quedaba se purificó por columna en gel de sílice con MeOH:DCM al 5-10% y se concentró. Se añadió HCl 2 N en Et_2O (10 ml) y la mezcla se decantó en EtOAc:Et_2O 1:1 (50 ml), se filtró y se secó para dar 1,15 g del producto 14 como la sal de hidrocloruro (51%). RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 9,43 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,79 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,49 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,36 (s, 2H, Ar), 7,81 (s, 1H, Ar), 7,66 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, Ar), 7,49 (s, 1H, *J* = 9,3 Hz, Ar), 7,08 (s, 1H), 5,71 (d, 1H, 17,4 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,53-5,43 (m, 2H, -C-CH_2-O-C(O)- y O-C(O)-CH(Me)-O-), 5,24 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 4,48 (d, 2H, *J* = 12,3 Hz), 4,36 (d, 2H, *J* = 12,3 Hz), 3,20-2,50 (m, 7H), 2,60 (dm, 2H, *J* = 7,8 Hz, CH_2), 2,15-1,50 (m, 12H), 1,40 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH_3), 0,95 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH_3); P.f. 210-215 (desc.); ESIMS: calculado para $C_{49}H_{45}N_9O_{16}$ $[M+H]^+$ 1016,30, encontrado 1016,5.

Ejemplo 6

Compuesto 15

[0219]

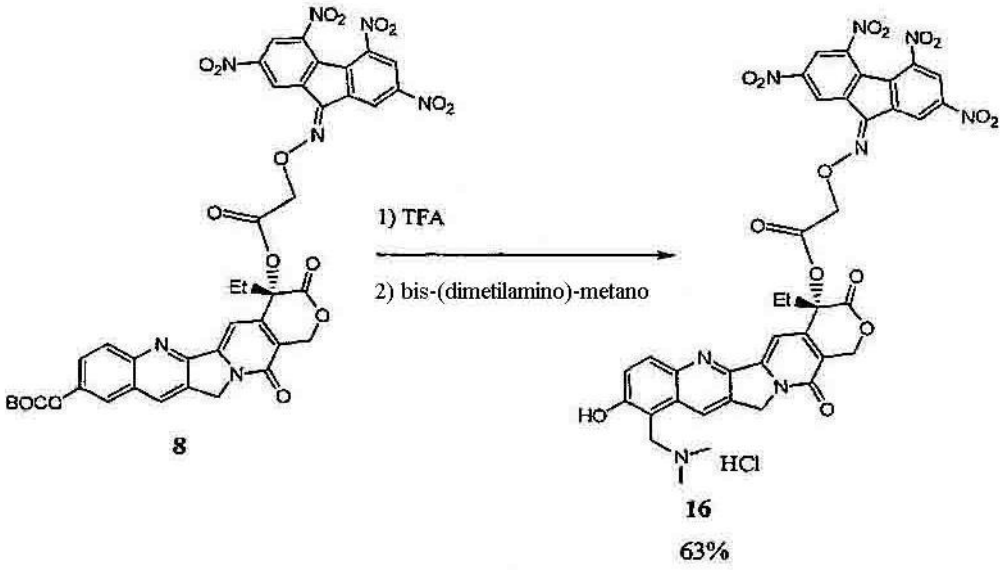


[0220] A una disolución del ácido TNF-etanoico 4 (1,43 g, 3,19 mmol), irinotecán (1,25 g, 2,13 mmol), Hobt (316 mg, 2,34 mmol) y DCC (1,33 g, 6,38 mmol) en DCM anhidro (30 ml) se añadió una disolución de DMAP (78 mg, 0,64 mmol) en DCM anhidro (12 ml). Después de 1 h a t.a., se añadió DCC (1,33 g, 6,38 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró y se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con HCl 1 N (2x 25 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se trató con carbón activado y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo que quedaba se purificó por columna en gel de sílice con MeOH:DCM al 5-10% y se concentró. Se añadió HCl 2 N en Et_2O (10 ml) y la mezcla se decantó en EtOAc:Et_2O 1:1 (50 ml), se filtró y se secó para dar 1,15 g del producto 15 como la sal de hidrocloruro, de color amarillo (51%). RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 9,46 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,89 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,61 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,53 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 7,85-7,77 (m, 2H, Ar), 7,48 (d, 1H, Ar), 7,14 (s, 1H), 5,62-5,32 (m, 4H, -C-CH_2-O-C(O)- y O-C(O)-CH_2-O-N-), 5,23 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 4,48 (d, 2H, *J* = 12,3 Hz), 4,36 (d, 2H, *J* = 12,3 Hz), 3,60-2,80 (m, 7H), 2,60-2,20 (m, 4H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH_3), 0,98 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH_3); P.f. 210-215 (desc.); ESIMS: calculado para $C_{48}H_{43}N_9O_{16}$ $[M+H]^+$ 1002,28, encontrado 1002,5.

Ejemplo 7

Compuesto 16

[0221]



8

16

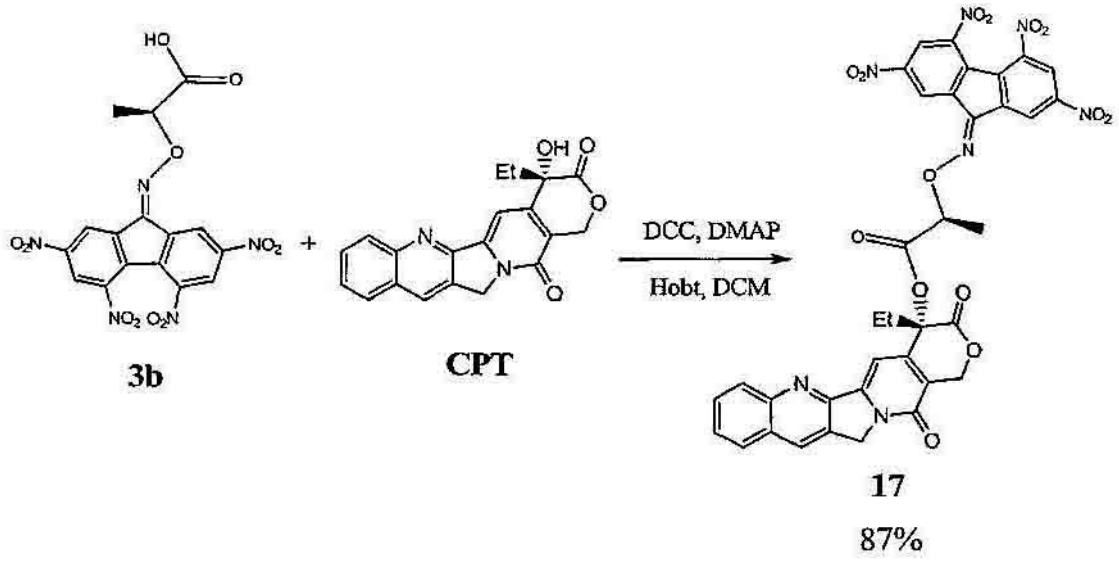
63%

[0222] El éster de 20-O-(TNF-etanoil)-Boc-10H-CPT 8 (5,3 g, 6,02 mmol) se disolvió en TFA (60 ml). Después de agitar a t.a. durante 1 h, se añadió lentamente bis-(dimetilamina)-metano (30 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 45 min y el producto bruto precipitó por adición de agua. Se filtró y el precipitado se disolvió en DCM (300 ml), se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (3 x 200 ml, la disolución se volvió roja), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se separó el disolvente. El sólido rojo oscuro se disolvió en MeOH (100 ml) y se añadieron 30 ml de HCl 2 M en Et_2O. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por columna en gel de sílice con MeOH:DCM al 5-20% para dar 3,32 g del producto 16 como la sal de hidrocloruro (63%). RMN ^1H ($CDCl_3$:CD_3OD 1:1): δ 9,47 (s; 1H, tetranitrofluorenona), 8,94 (s, 2H, tetranitrofluorenona y Ar), 8,70 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,63 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,04 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, Ar), 7,59 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, Ar), 7,36 (s, 1H), 5,66 (d, 1H, *J* = 17,1 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,55-5,40 (m, 3H, -C-CH_2-O-C(O)- y O-C(O)-CH_2-ON-), 5,37 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 4,81 (s, 2H, -CH_2-$N(Me)_2$), 2,99 (s, 3H, $N(CH_3)_2$), 2,95 (s, 3H, $N(CH_3)_2$), 2,50 (dm, 2H, *J* = 6,9 Hz, CH_2-Me), 1,03 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH_3); P.f. 210-215ºC (desc.); ESIMS: calculado para $C_{38}H_{28}N_8O_{15}$ $[M+H]^+$ 837,17, encontrado 837,4.

Ejemplo 8

Compuesto 17

[0223]



3b

CPT

17

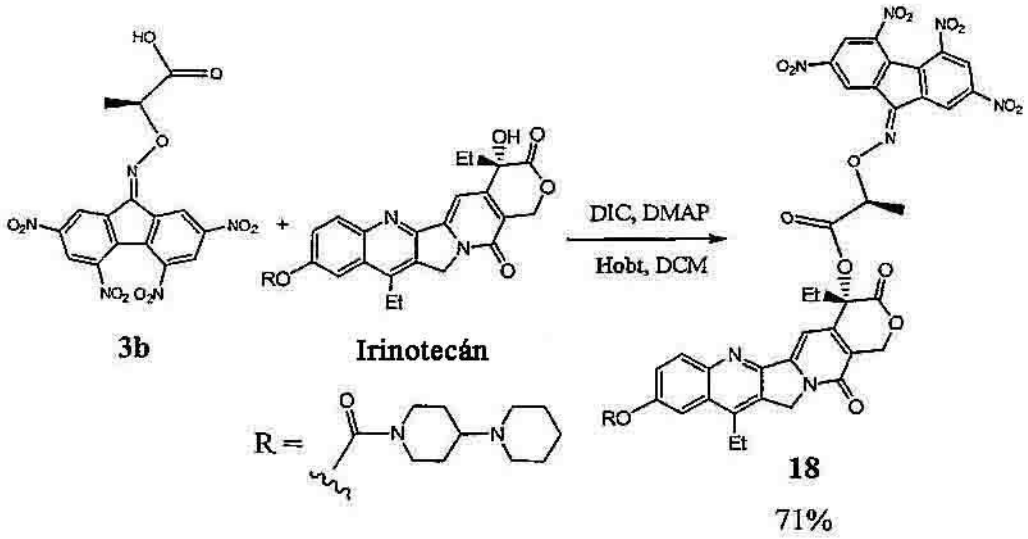
87%

[0224] A una disolución de (-)TAPA 3b (960 mg 2,15 mmol), camptotecina (0,5 g, 1,44 mmol), Hobt (213 mg, 1,44 mmol) y DCC (0,89 g, 4,3 mmol) en DCM anhidro (25 ml) se añadió una disolución de DMAP (70 mg, 0,57 mmol) en DCM anhidro (3 ml). Después de 1 h a t.a., se añadieron DCC (0,89 g, 4,3 mmol) y (-)TAPA 3b (320 mg, 0,72 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró, se diluyó con DCM (75 ml) y se lavó con HCl 1 N (2x 100 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se trató con carbón activado y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo que quedaba se purificó por columna en gel de sílice con EtOAc:Hexanos al 50-80%, para dar 0,97 g del producto 17 en forma de un sólido amarillo (87%). RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 9,01 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,43 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,33 (s, 2H, Ar), 7,92 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, Ar), 7,80-7,63 (m, 3H, Ar), 7,08 (s, 1H), 5,72 (d, 1H, *J* = 17,7 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,56-5,44 (m, 2H, -C-CH_2-O-C(O)- y O-C(O)-CH(Me)-O-), 5,29 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 2,35 (dm, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH_2-Me), 1,97 (d, 3H, *J*= 6,9 Hz, -CH(CH_3)), 0,99 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH_3); ESIMS: calculado para $C_{36}H_{23}N_7O_{14}$ $[M+H]^+$ 778,13, encontrado 778,0.

Ejemplo 9

Compuesto 18

[0225]

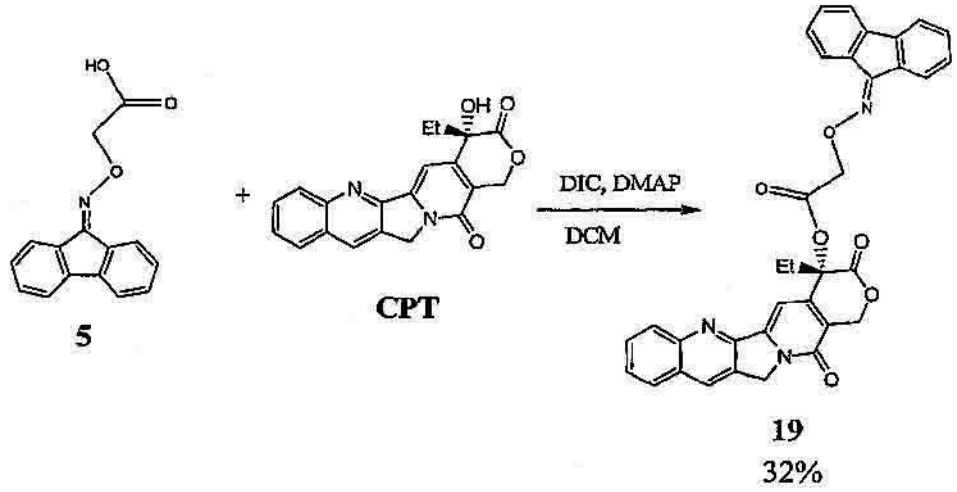


[0226] A una disolución de (-)TAPA 3b (230 mg, 0,51 mmol), irinotecán (200 mg, 0,34 mmol), Hobt (51 mg, 0,38 mmol) y DIC (160 ml, 1,02 mmol) en DCM anhidro (6 ml) se añadió una disolución de DMAP (16 mg, 0,14 mmol) en DCM anhidro (1 ml). Después de 1 h a t.a., se añadieron DIC (160 μl, 1,02 mmol) y (-)TAPA (75 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con HCl 1 N (2x 25 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se trató con carbón activado y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo que quedaba se purificó por columna en gel de sílice con MeOH:DCM al 5-10% y se concentró. Se añadió HCl 2 N en Et_2O (5 ml) y la mezcla se decantó en EtOAc:Et_2O 1:1 (50 ml), se filtró y se secó para dar 255 mg del producto 18 como la sal de hidrocloruro (71%). RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 9,52 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,99 (s, 1H, tetranitrofluorenona), 8,36 (s, 1H, Ar), 8,20 (s, 1H, Ar), 8,00 (s, 1H, Ar), 7,81-7,45 (m, 3H, Ar), 7,01 (s, 1H), 5,71 (d, 1H, 17,4 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,53-5,43 (m, 2H, -C-CH_2-O-C(O)- y O-C(O)-CH(Me)-O-), 5,24 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 4,48 (d, 2H, *J* = 12,3 Hz), 4,36 (d, 2H, *J* = 12,3 Hz), 3,20-2,50 (m, 7H), 2,60 (dm, 2H, *J* = 7,8 Hz, CH_2), 2,15-1,50 (m, 12H), 1,40 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH_3), 0,95 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH_3); ESIMS: calculado para $C_{49}H_{45}N_9O_{16}$ $[M+H]^+$ 1016,30, encontrado 1016,5.

Ejemplo 10

Compuesto 19

[0227]



[0228] A una disolución de ácido 9F-etanoico **5** (146 mg 0,57 mmol), camptotecina (100 mg, 0,29 mmol) y DIC (133 μl, 0,86 mmol) en DCM anhidro (6 ml) se añadió DMAP (14 mg, 0,11 mmol). Después de 22 h a t.a., se añadieron DIC (133 μl, 0,86 mmol) y ácido 9F-etanoico 9 (70 mg, 0,29 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante la noche, se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con HCl 1 N (2x 25 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo que quedaba se purificó por columna en gel de sílice con EtOAc:Hexanos al 30-100% para dar 53 mg del producto 19 en forma de un sólido amarillo (32%). RMN ^1H (acetona-d_6:$CDCl_3$ 1:5): δ 8,32 (s, 1H, Ar), 8,23 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, Ar), 8,16 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, Ar), 7,92-7,60 (m, 4H, Ar), 7,47 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, Ar), 7,38-7,20 (m, 4H, Ar, =CH-), 7,08 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz, Ar), 6,65 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, Ar), 5,61 (d, 1H, *J* = 17,4 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,31 (d, 1H, *J* = 17,4 Hz, -CCH_2- O-C(O)-), 5,18 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 5,05 (dd, 2H, *J* = 16,5 Hz, 24,9 Hz, O-C(O)-CH_2-O-), 2,09 (m, 2H, *J* = 8,4 Hz, CH_2-Me), 0,88 (t, 3H, *J* = 8,4 Hz, CH_3); ESIMS: calculado para $C_{35}H_{25}N_3O_6$ $[M+H]^+$ 584,17, encontrado 584,3, 1167,7 (dímero).

[0229] Sustituyendo la CPT por otros análogos de camptotecina en este ejemplo, se preparan otros compuestos descritos en el presente documento. Otros análogos de camptotecina incluyen los siguientes:

(20S)-7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (llamado también irinotecán);
(20S)-9-nitro-CPT;
(20S)-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-hidroxi-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-acetoxi-7-cloro-n-propildimetilsilil-CPT;
(20S)-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-hidroxi-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-10-acetoxi-7-terc-butildimetilsilil-CPT;
(20S)-9-hidroxi-CPT;
(20S)-9-amino-CPT;
(20S)-10-amino-CPT;
(20S)-9-amino-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metilamino-CPT;
(20S)-9-cloro-CPT;
(20S)-9-fluoro-CPT;
(20S)-9-piperidino-CPT;
(20S)-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT (3) (llamado también topotecán);
(20S)-9-morfolinometil-CPT;
(20S)-9,10-dicloro-CPT;
(20S)-10-bromo-CPT;
(20S)-10-cloro-CPT;
(20S)-10-metil-CPT;
(20S)-10-fluoro-CPT;
(20S)-10-nitro-CPT;
(20S)-10,11-metilendioxi-CPT;

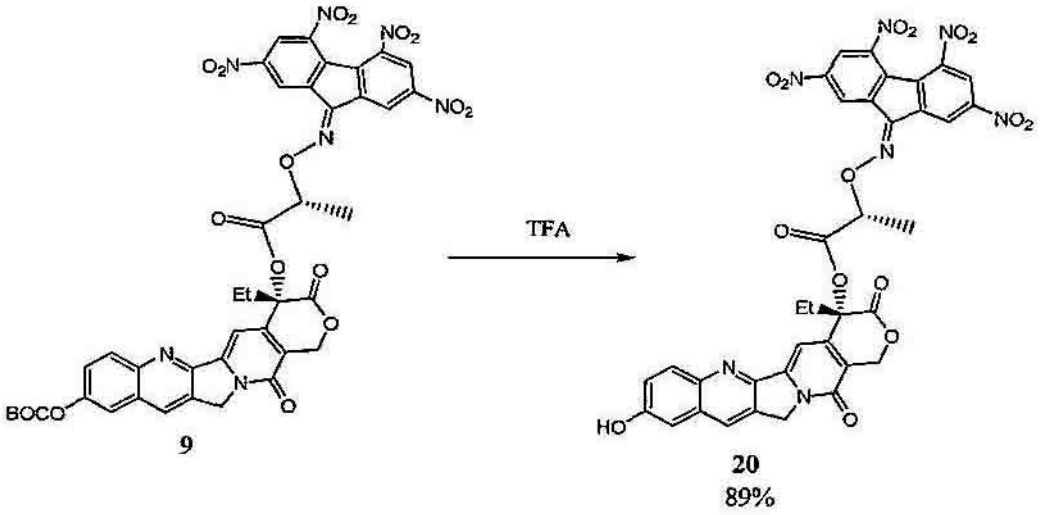
(20S)-10-formil-CPT;
(20S)-10-nonilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-undecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-heptadecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-10-nonadecilcarboniloxi-CPT;
(20S)-9-nitro-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-(4-metilpiperazinilinetil)-10-hidroxi (CPT);
(20S)-9-[4-(1-piperidino)-1-piperidinometil]-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metil-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-cloro-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-ciano-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-acetoxi-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-acetilamino-10,11-metilendioxi-CPT;
(20S)-9-aminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-etoximetil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-metilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-n-propilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-ciclohexilaminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-(2-hidroxietil)aminometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-9-(trimetilamonio)metil-10-hidroxi-CPT, metanosulfonato;
(20S)-9-morfolinometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-5-(2-hidroxietoxi)-CPT
(20S)-9-cianometil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-CPT-7-aldehído;
(20S)-10-metoxi-CPT-7-aldehído;
(20S)-7-acetoximetil-CPT;
(20S)-7-acetoximetil-10-metil-CPT;
(20S)-7-ciano-10-metoxi-CPT;
(20S)-7-ciano-CPT;
(20S)-7-formiletenil-CPT;
(20S)-7-etoxicarboniletenil-CPT;
(20S)-7-cianoetenil-CPT;
(20S)-7-(2,2-dicianoetenil)-CPT;
(20S)-7-(2-ciano-2-etoxicarbonil)etenil-CPT;
(20S)-7-etoxicarboniletil-CPT;
(20S)-7-etil-CPT;
(20S)-7-n-propil-CPT;
(20S)-7-acetoximetil-CPT;
(20S)-7-n-propilcarboniloximetil-CPT;
(20S)-7-etoxicarbonil-CPT;
(20S)-7-etil-10-hidroxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-acetiloxi-CPT;
(20S)-7-metil-10-aminocarboniloxi-CPT;
(20S)-7-n-propil-10-piperidinocazboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(2-dimetilamino)etil-CPT; y
derivados de (20S)-7-etil-10-carbamoiloxi de CPT tales como
(20S)-7-etil-10-[4(1-piperidino)-piperidino carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(1-piperazina)carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-(4-i-propilaminocarbonilmetilpiperazina)carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4(1-pirrolidinil)piperazina]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[(4-(dimetilamino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(di-n-propilamino)-1-piperidinol]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[(4-(di-n-butilamino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(1-pirrolidino)-1-piperidino)]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT;
(20S)-7-etil-10-[N-metil-N-2-(dimetilamino)etilamino]carboniloxi-CPT
(20S)-7-(terc-butildimetilsilil)-CPT
(20S)-7-(terc-butoxiiminometil)-CPT (Gimatecán)
(20S)-7-butil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-bromometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-butil-10-amino-CPT
(20S)-7-(terc-butildimetilsilil)-10-hidroxi-CPT

(20S)-7-[(2-trimetilsilil)etil)]-CPT (Karenticán)
(20S)-7-[(4-fluorofenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(4-metoxifenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)acetiloximetil]-CPT
(20S)-7-[(3,4,5-trimetoxifenil)acetiloximetil]-CPT
(20S)-10-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)acetiloxi]-CPT
(20S)-10-[(3,4,5-trimetoxifenil)acetiloxi]-CPT
(20S)-7-(4-metilpiperazinometilen)-10,11-etilendioxi-CPT (Exatecán)
(20S)-7-[2-(N-isopropilamino)etil]-CPT (Belotecán)
(20S)-[5(RS)-(2-hidroxietoxi)]-CPT
(20S)-7-etil-9-alil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-alil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-propil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7-etil-9-propil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-7,9-dietil-10-hidroxi-CPT (29)
(20S)-7,9-dietil-10-metoxi-CPT (29)
(20S)-10-(sal de amonio cuaternario sustituido)-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10,11-metilendioxi-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-dimetilaminometil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-amino-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-9-nitro-CPT
(20S)-7-(tris(hidroximetil)metilamino)metil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(bis(hidroximetil)metilamino)metil-10-hidroxi-CPT
(20S)-7-(2-hidroxietilamino)metil-10-hidroxi-CPT; y similares.

Ejemplo 11

Compuesto 20

[0230]

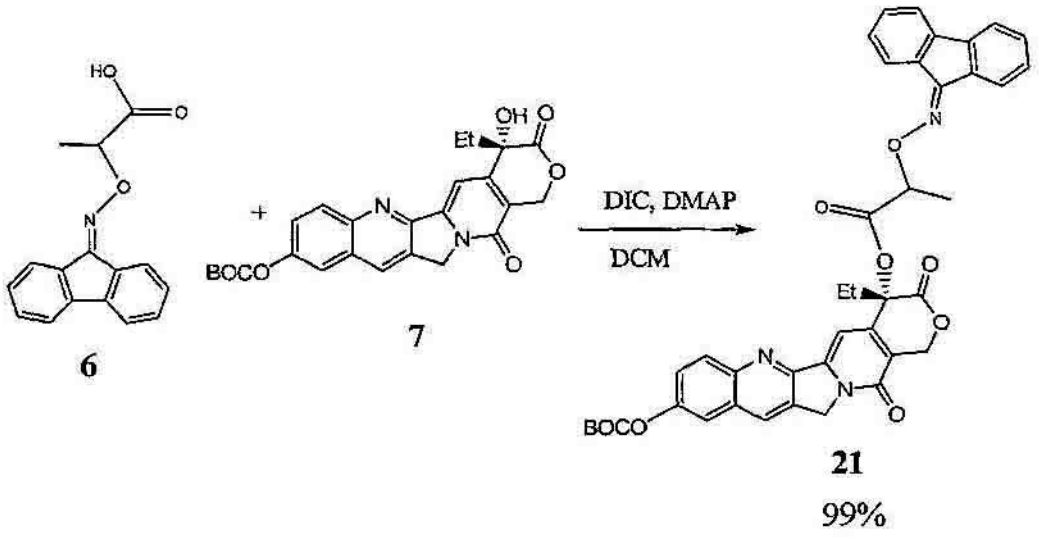


[0231] El éster de 20-O-[(+)TAPA]-Boc-10H-CPT 9 (500 mg, 0,538 mmol) se disolvió en TFA (5,4 ml). Después de agitar a t.a. durante 1 h, la mezcla de reacción se añadió a agua y el precipitado se filtró, se secó y se volvió a disolver en DCM. La disolución se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se separó el disolvente. El residuo que quedaba se purificó por columna en gel de sílice con EtOAc:Hexanos al 50-100%, para dar 370 mg del producto 20 en forma de un sólido amarillo (89%). RMN ^{1}H (Acetona-d_6:$CDCl_3$ 1:1) δ 9,37 (s, 1H, Ar), 8,72 (s, 1H, Ar), 8,41 (s, 1H, Ar), 8,23 (s, 1H, Ar), 8,05 (s, 1H, Ar), 7,45 (d, 1H, J = 9,3 Hz, Ar), 7,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz, Ar), 7,16 (s, 1H, Ar), 6,99 (s, 1H, =CH-), 5,63 (d, 1H, J = 17,4 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,50-5,37 (m, 2H, -C-CH_2-O-C(O)- y O-C(O)-CH(Me)-O-), 5,15 (s, 2H, -C-CH_2-N-), 2,23 (dm, 2H, J = 7,5 Hz, CH_2-Me), 1,74 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH_3), 0,87 (t, 3H, J = 7,5 Hz, CH_3); RMN ^{13}C ($CDCl_3$:acetona-d_6 2:1): δ 157,12, 148,98, 147,61, 146,28, 144,40, 134,01, 130,37, 129,85, 129,49, 129,27, 127,22, 123,63, 122,87, 122,59, 121,11, 120,45, 120,26, 109,29, 95,13, 80,81, 77,22, 67,63, 50,33, 32,21, 17,04, 7,73; P.f. 210-215ºC (desc.); ESIMS: calculado para $C_{36}H_{23}N_7O_{15}$ $[M+H]^+$ 794,13, encontrado 794,3.

Ejemplo 12

Compuesto 21

[0232]



[0233] A una disolución de ácido 9F-propiónico 6 (1,7 g 6,36 mmol), Boc-10H-CPT 7 (2 g, 4,3 mmol) y DIC (2 ml, 12,9 mmol) en DCM anhidro (86 ml) se añadió DMAP (210 mg, 1,72 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h,

se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 x 50 ml), HCl 1 N (2x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se separó el disolvente. El residuo que quedaba se disolvió en 25 ml de DCM, precipitó con 200 ml de MeOH y se filtró para dar 3,05 g del producto 21 en forma de un sólido amarillo claro (99%). RMN ($CDCl_3$) δ 8,28 (m, 1H, Ar), 8,14 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, Ar), 7,80-7,20 (m, 8H), 6,98 (t; 1H, *J* = 7,2 Hz, Ar), 6,30 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, Ar), 5,70 (d, 1H, *J* = 17,4 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,40 (d, 1H, *J* = 17,4 Hz, -C-CH_2-O-C(O)-), 5,30-5,20 (m, 3H, -O-C(O)-CH(Me)-O-), y -C-CH_2-N-), 2,24 (dm, 2H, *J* = 7,8 Hz, -CH_2-Me), 1,80 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, -CH_3), 1,64 (s, 9H, 3 CH_3, t-Bu), 1,01 (t, 3H, *J*= 7,8 Hz, -CH_3); ESIMS: calculado para $C_{41}H_{35}N_3O_9$ $[M+H]^+$ 714,24, encontrado 714,4, 1427,4 (dímero).

Ejemplo 13

Quimioradiosensibilización in vitro

[0234] Los efectos quimioradiosensibilizadores del compuesto 13 en células de cáncer humanas se evaluaron con una dosis 5 nM. Se cultivaron células de cáncer de pulmón de células pequeñas DMS-114 en placas Petri por triplicado y se dejó que se unieran. Las células se sometieron a exposiciones al fármaco de 2 h a 37ºC y después se irradiaron con rayos X con la dosis indicada en la tabla 2. Después de irradiación, las células se lavaron con HBSS (disolución salina equilibrada de Hank) y se cubrieron con medio de nueva aportación. Las células se cultivaron durante 8-9 días en un incubador a 37ºC. Las colonias de células resultantes se tiñeron y se contaron. La exposición previa al compuesto 13 aumentó significativamente la radiosensibilidad de las células de cáncer (tabla 2). Otros compuestos descritos en el presente documento se pueden evaluar de forma similar de acuerdo con este procedimiento.

TABLA 2: Quimioradiosensibilización in Vitro

Dosis de radiación (Gy)	Supervivencia (%)	
	Radiación sola	Radiación + compuesto 13
0	100	100
2	98	44
4	96	23
8	72	3

Ejemplo 14

Quimioradiosensibilización in vivo

[0235] Para determinar si los efectos pronunciados del ejemplo 13 en el cultivo tisular se podían duplicar en tumores sólidos, se llevaron a cabo estudios de quimioradiosensibilización in vivo en ratones C3H/HeN que llevaban tumores de adenocarcinoma mamario de ratón MTG-B. Antes del tratamiento, el tumor creció de forma exponencial después de implantación en los flancos de los ratones y alcanzó un diámetro de 8 mm (268,08 mm^3) del día 7 al 10. Se inyectó a los ratones por vía i.p. el compuesto 13 en la DMT usando una sola inyección y después se irradió con una dosis de radiación de 22 Gy, 24 h después de la inyección. Los grupos de ratones de control que llevaban tumores de 8 mm de diámetro se trataron con vehículo solo, o radiación sola, o fármaco solo. Después de tratamiento, se midieron los tamaños de los tumores mediante un calibre cada día. Se usaron mediciones diarias de los diámetros de los tumores (d1, d2) en dos direcciones ortogonales para calcular el volumen tumoral (volumen tumoral = $\pi/6$ $\{(d1+d2)/2\}^3$) usando la aproximación de que los tumores eran esféricos (los resultados se muestran en la figura 1). Los valores de tiempo (días) necesarios para que el tumor creciera al doble de su tamaño inicial después de diferentes tratamientos se calculó como el tiempo de duplicación tumoral (TDT) ($\pm$DT) para evaluar los efectos del tratamiento. También se observaron y registraron los tiempos de supervivencia y efectos de curación después de tratamiento. También se pueden evaluar otros compuestos descritos en el presente documento de acuerdo con este procedimiento.

TABLA 3: Quimioradiosensibilización in vivo

régimen	TDT (días)	supervivencia (días)
control	1	7
radiación sola	2	15
compuesto 13 solo	12	24
compuesto 13 más radiación	33	90

Ejemplo 15

Actividad quimioterapéutica del compuesto 13

[0236] Los efectos quimioterapéuticos del compuesto 13 en células de cáncer de próstata humanas (PC-3 y DU-145) se evaluaron con concentraciones de dosis entre 0 y 10 nM. Las células cultivadas en placas Petri por triplicado se dejó que se unieran, después las células se sometieron a 24 h de exposición a fármaco a 37ºC. Después las células se lavaron con HBSS (disolución salina equilibrada de Hank) y se cubrieron con medio de nueva aportación. Las células se cultivaron durante 8-9 días en un incubador a 37ºC. Las colonias de células resultantes se tiñeron y se contaron. Los resultados se presentan en la tabla 4.

TABLA 4: Actividad quimioterapéutica del compuesto 13

Concentración de fármaco (nM)	Supervivencia % de células PC-3	Supervivencia % de células DU-145
0	100	100
1	98	82
5	52	43
10	10	5

[0237] Los efectos quimioterapéuticos del compuesto 13 en células de cáncer de mama humanas (MCF7) se evaluaron con concentraciones de dosis de 0 a 10 nM. Las células cultivadas en placas Petri por triplicado se dejó que se unieran, después las células se sometieron a 72 h de exposición a fármaco a 37ºC. Después las células se lavaron con HBSS (disolución salina equilibrada de Hank) y se cubrieron con medio de nueva aportación. Las células se cultivaron durante 8-9 días en un incubador a 37ºC. Las colonias de células resultantes se tiñeron y se contaron. Los resultados se presentan en la figura 2. También se pueden evaluar otros compuestos descritos en el presente documento de acuerdo con este procedimiento.

Ejemplo 16

Toxicidad reducida del compuesto 13

[0238] Los fármacos se disolvieron en cremophor: alcohol (1:1) y se diluyeron en disolución salina hasta un 5% de cremophor, 5% de alcohol, 90% de disolución salina para inyección i.p.

[0239] Se evaluaron las toxicidades de un compuesto descrito en el presente documento, el compuesto 13, topotecán, CPT y cisplatino, en ratones C3H/HeN (hembras, 6-8 semanas de edad, peso corporal de 18-20 g). Se determinaron los valores de DMT40 (dosis máxima tolerada el día 40). En los estudios de tipo consecutivo, se administraron a 6 ratones dosis moderadas de 10, 70, o 106,98, o 141,47, o 187,1 mg/kg. Si no se producía toxicidad grave e irreversible (es necesaria la eutanasia) con estas dosis, se iniciaba con 6 animales adicionales con una dosis que era 1,3225 - 1,5283 veces mayor que la dosis no tóxica previa. Se aumentaron las dosificaciones secuencialmente (261,94, o 366,72, o 500 mg/kg) hasta producirse toxicidad grave e irreversible (de modo que es necesaria la eutanasia). Si se observaba toxicidad grave e irreversible con estas dosis, se reducían las dosis de fármaco (50 o 30 mg/kg). El resultado de este ejercicio eran dos dosis, una aparentemente no letal y la otra letal si se producía toxicidad grave e irreversible y era necesaria la eutanasia. Se administró cada dosificación a 6 ratones. Si no se producía toxicidad grave e irreversible con la dosificación más baja y se producía al menos una toxicidad grave e irreversible con la dosis más alta, entonces se consideraba que la dosis más baja era la DMT. Estos nuevos análogos de camptotecina se administraron a ratones C3H/HeN por inyección i.p. Se evaluó la toxicidad del fármaco en ratones, comprobada diariamente durante 45 días. Los parámetros de toxicidad registrados eran la DMT40. La DMT se define como la dosis más alta que no produce toxicidad grave e irreversible en un grupo de tratamiento, pero al menos un animal presenta toxicidad grave e irreversible y se sacrifica con la siguiente dosis más alta. Los resultados se proporcionan en la figura 3. También se pueden evaluar otros compuestos descritos en el presente documento de acuerdo con este procedimiento.

Ejemplo 17

Quimioradiosensibilización in vitro

[0240] Los efectos quimioradiosensibilizadores del compuesto 13, compuesto 10 y compuesto 20 en células de cáncer humanas se evaluaron con una dosis 5 nM. Se cultivaron células de cáncer de próstata humanas PC-3 en placas Petri por triplicado y se dejó que se unieran. Las células se sometieron a exposiciones al fármaco de 2 h a 37ºC y después se irradiaron con rayos X con las dosis indicadas en la tabla 5. Después de la irradiación, las células se lavaron con HBSS (disolución salina equilibrada de Hank) y se cubrieron con medio de nueva aportación. Las

células se cultivaron durante 8-9 días en un incubador a 37ºC. Las colonias de células resultantes se tiñeron y se contaron. Antes de la exposición al compuesto 13, compuesto 10 y compuesto 20, aumentó significativamente la radiosensibilidad de la célula de cáncer (tabla 5). También se pueden evaluar otros compuestos descritos en el presente documento de acuerdo con este procedimiento.

TABLA 5: Quimioradiosensibilización in Vitro

Dosis de Radiación (Gy)	Supervivencia (%)					
	Radiación sola	Radiación + compuesto 13	Radiación sola	Radiación + compuesto 10	Radiación sola	Radiación + compuesto 20
0	100	100	100	100	100	100
1	97	83	98	90	98	82
2	90	60	87	66	88	65
4	50	22	50	21	47	22

Ejemplo 18

Actividad quimioterapéutica de análogos de CPT

Ensayo de formación de colonia celular

[0241] Se cultivaron 400 células (HCT116: línea celular de cáncer de colon humano) o 500 células (VM46: sublínea de HCT-116, que expresa en exceso gen de resistencia a múltiples fármacos, resistente a taxol) (PC-3: línea celular de cáncer de próstata humano) en placas Petri de 60 mm que contenían 2,7 ml de medio (medio de McCoy 5a modificado que contiene suero bovino fetal al 10% y 100 unidades/ml de penicilina y 100 μg/ml de estreptomicina). Las células se incubaron en un incubador con CO_2 a 37ºC durante 5 h para la unión al fondo de las placas Petri. Los fármacos se prepararon en medio de nueva aportación a 10 veces la concentración final y después se añadieron 0,3 ml de esta disolución madre a los 2,7 ml de medio que contenía suero bovino fetal al 5% (BCS) en la placa. Después las células se incubaron con fármacos durante 72 h a 37ºC. Al final de la incubación se decantaron los medios que contenían fármaco, las placas se lavaron con 4 ml de disolución salina equilibrada de Hanks (HBSS), se añadieron 5 ml de medio de nueva aportación que contenía BCS al 15%, y las placas se devolvieron al incubador para la formación de colonias. Las colonias celulares se tiñeron con azul de metileno (al 0,5% en etanol), se contaron usando un contador de colonia después de incubación durante 8 días para las células HCT116 y células PC-3 y 9 días para las células VM46, respectivamente. Se calculó la supervivencia celular y se determinaron los valores de CI50 (concentración del fármaco que produce 50% de inhibición de la formación de colonia) para cada compuesto ensayado. Los resultados se proporcionan en la tabla 6. También se pueden evaluar otros compuestos descritos en el presente documento de acuerdo con este procedimiento.

TABLA 6: Actividad quimioterapéutica de análogos de CPT

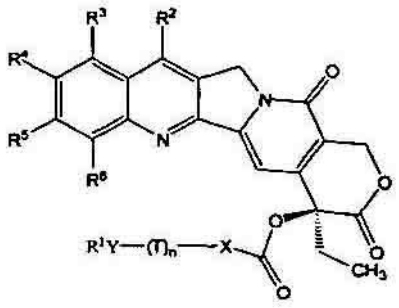
Compuesto nº	CI50 (nM)		
	HCT116	PC-3	VM46
13	3:2	5,0	3,0
14	sin efecto	-	sin efecto
10	16,4	-	11
15	sin efecto	-	sin efecto
16	8,6	-	6,7
17	4,0	6,0	3,0
18	sin efecto	-	sin efecto
12	7,7	-	5,7
19	3,0	-	0,6
20	3,3	6,0	1,5
8	3,0	-	0,6
21	3,0	-	0,6
Topotecán	10,3	sin efecto	10,6

[0242] Varios análogos de CPT ensayados antes mostraron actividad quimioterapéutica in vitro frente a la línea celular de cáncer de colon humana (HCT116:), sublínea de HCT116 (VM46) y la línea celular de cáncer de próstata humana (PC-3). Los tres compuestos que no presentaron ningún efecto quimioterapéutico in vitro, en particular el compuesto 14, compuesto 15 y compuesto 18, son análogos del irinotecán: un derivado de camptotecina semisintético introducido en los años 80. El irinotecán es un profármaco metabolizado por carboxilesterasas a un

metabolito activo, la 7-etil-10-hidroxi-camptotecina (SN38) que entonces ejerce su efecto citotóxico (Ando Y. col. *N. Engl. Med.* 2002; 346(18):1414-1415). Por consiguiente, no se puede esperar que los derivados de irinotecán presentan ninguna actividad quimioterapéutica in vitro, sino que presentan solo actividad in vivo después de ser metabolizados en el cuerpo, lo cual está de acuerdo con la falta de actividad in vitro vista en los 3 análogos de irinotecán mencionados antes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,



(II)

en la que

X es S, -NR-, o un enlace covalente;

Y es =NO- o -N(H)O-;

T es independientemente CRR';

cada uno de R y R' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 carbonos, y alquilo sustituido de 1 a 4 carbonos;

n es un número entero de 0 a 8;

R^1 es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, tri-(alquilo inferior)-sililo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, (alquil inferior)-carbonilamino, (alquil inferior)-carboniloximetilo, (alquil inferior)-carboniloximetilo opcionalmente sustituido, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, alcoxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloximetilo, benzoilmetilo, bencilcarboniloximetilo, (alquil inferior)-iminometilo o (alcoxi inferior)-metilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, $CH_2NR^7R^8$ (donde cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono o dialquilamino-(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), CH_2R^9 (donde R^9 es alcoxi inferior, CN, aminoalcoxi inferior, mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alcoxi inferior), alquiltio inferior, aminoalquiltio inferior, o mono- o di-(alquil inferior)-amino-(alquiltio inferior), $NR^{10}R^{11}$ (donde cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxialquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), trialquilsililo, dialquilaminoalquilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^3 junto con R^4 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino, o R^4 junto con R^3 es furano, dihidrofurano o 1,4-oxazin-2-ona, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, R^QY-L-C(O)O-, ciano, nitro, amino, trialquilsililo, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, O-quinona, (alquil inferior sustituido)-aminometilo, o (alquil inferior)-carbonilamino;

L es un enlace o grupo alquileno lineal (1-8), opcionalmente sustituido con alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, en el que una o dos unidades de metileno (-CH_2-) del grupo alquileno lineal están opcionalmente sustituidas por O, S o NH; y

R^Q es resto carbocíclico, heterocíclico, o heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos, opcionalmente sustituido;

en el que alquilo inferior es un alquilo de 1-6 carbonos; alquilo sustituido es un alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino;

alcoxi inferior es un alcoxi de 1-6 átomos de carbono;

vinilo sustituido es un grupo -CH=CH_2 sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, y (alquil inferior)-carbonilamino;

fenilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, carbonilo, hidroxicarbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, benciloxi, piperidino opcionalmente sustituido, (alcoxi inferior)-carbonilo, y (alquil inferior)-carbonilamino;

resto carbocíclico opcionalmente sustituido es un resto carbocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, azúcar y fosfoazúcar;

resto heterocíclico opcionalmente sustituido es un resto heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, azúcar y fosfoazúcar, y

resto heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos opcionalmente sustituido, es un resto heterocíclico condensado de 2, 3 ó 4 anillos opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, ciano, nitro, fenilo, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alquil inferior)-carbonilamino, azúcar y fosfoazúcar.

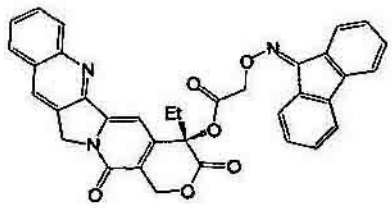
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de R^2, R^4 o R^5 es (2-hidroxietilamino)metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R^1 es aromático.

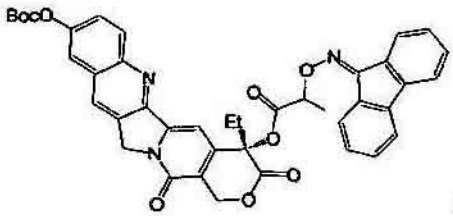
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 es un resto carbocíclico opcionalmente sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X es un enlace covalente.

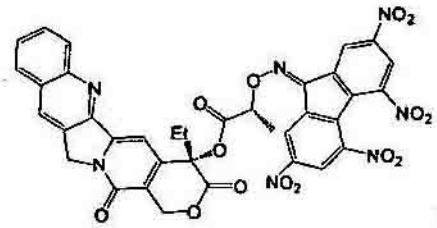
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



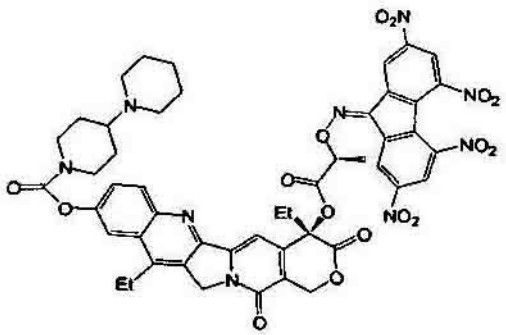
;



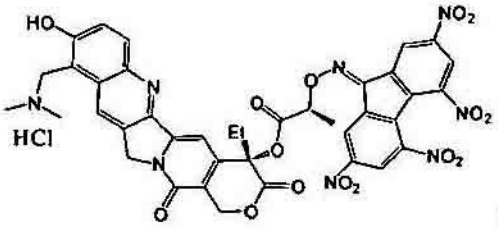
;



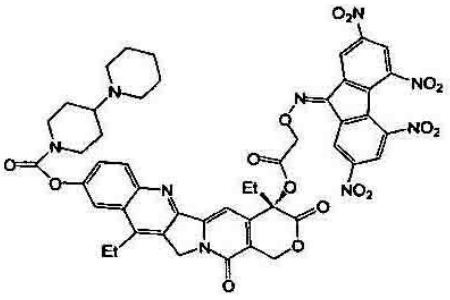
;



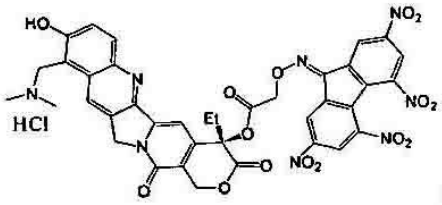
;



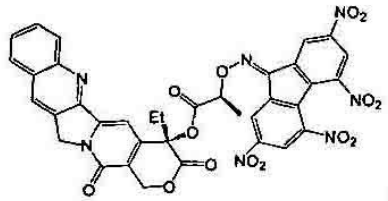
;



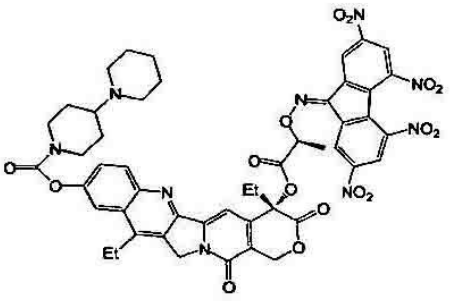
;



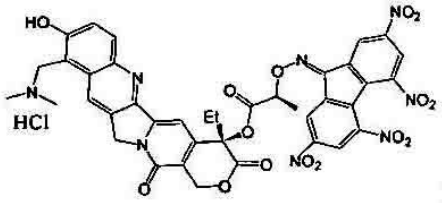
;



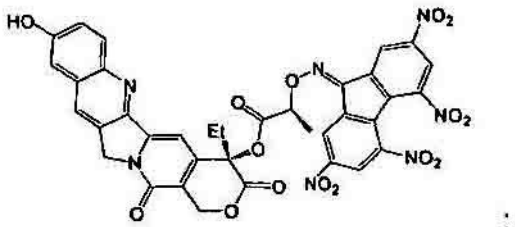
;



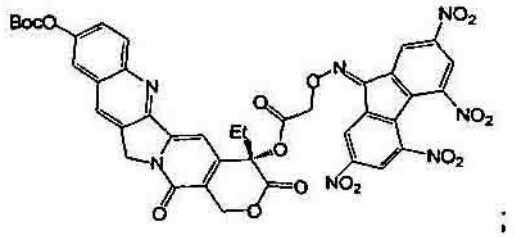
;



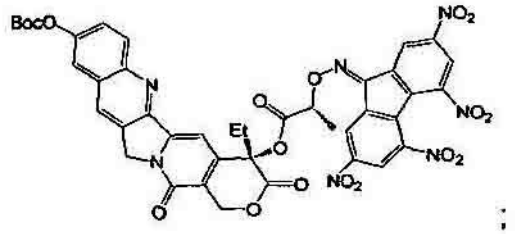
;



;

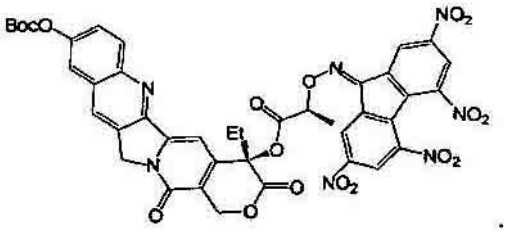


;



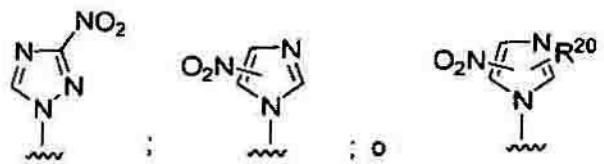
;

y



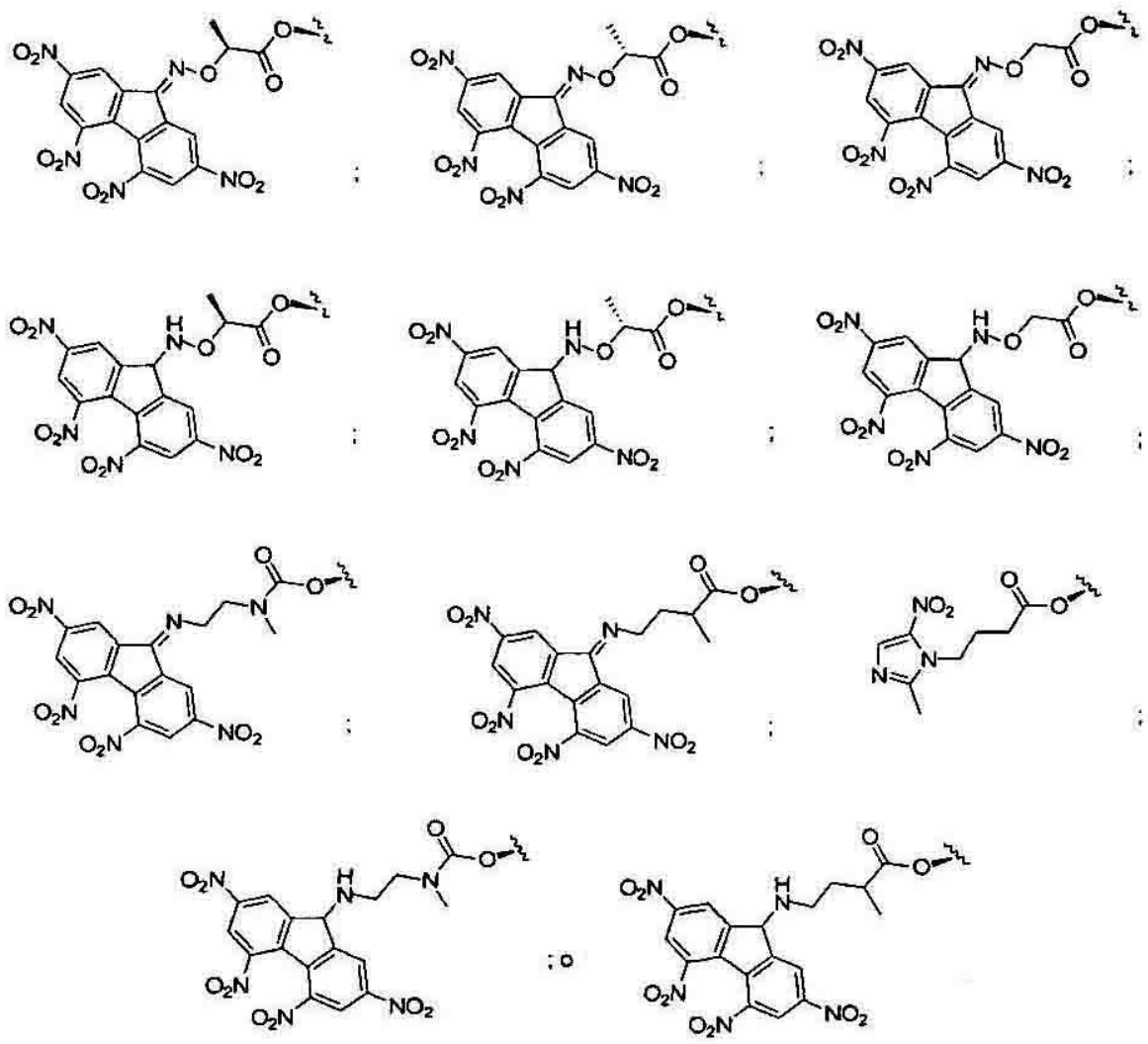
.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, en el que R' o R^Q es



en el que R^{20} es halógeno, alquilo o alquilo sustituido.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que $R^1Y-(T)_n-X-C(O)O-$ es



9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 7, en el que

R^2 es hidrógeno;

R^3 es $CH_2NR^7R^8$ (donde cada uno de R^7 y R^8 es independientemente H, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o dialquilamino(alquilo inferior), o R^7 y R^8 considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), $NR^{10}R^{11}$ (donde cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxialquilo inferior, o aminoalquilo inferior, o R^{10} y R^{11} considerados junto con el -N- representan un amino cíclico), o dialquilaminoalquilo;

R^4 es alcoxi inferior, hidroxi, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno o junto con R^4 es metilendioxi; y

R^6 es hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 7, en el que:

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^4 es alcoxi inferior, hidroxi, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar, fosfoazúcar, o R^4 junto con R^5 es metilendioxi;

R^5 es hidrógeno o junto con R^4 es metilendioxi; y

R^6 es hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 7, en el que

R^2 es alquilo inferior;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar o fosfoazúcar;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 7, en el que

R^2 es tri-(alquil inferior)-sililo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, carbamoiloxi, (alquil inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carboniloxi, azúcar o fosfoazúcar;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es hidrógeno.

13. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usar en un procedimiento de tratamiento de un trastorno de cáncer en un sujeto que tiene un tumor.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el tratamiento comprende además exponer el tumor en el sujeto a una dosis unitaria de radiación.

17. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de cáncer en un sujeto que tiene un tumor.

18. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el tratamiento comprende además exponer el tumor en el sujeto a una dosis unitaria de radiación.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usar en un procedimiento de tratamiento de un neoplasma, en el que el tratamiento comprende:

a) administrar el compuesto a un sujeto; y

b) exponer dicho sujeto a una dosis unitaria de radiación.

20. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasma, en el que el tratamiento comprende:

a) administrar el compuesto a un sujeto; y

b) exponer dicho sujeto a una dosis unitaria de radiación.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para usar en un procedimiento de sensibilización de células tumorales de un sujeto a la radiación, en el que el procedimiento comprende:

a) administrar el compuesto a un sujeto; y

b) exponer dicho sujeto a una dosis unitaria de radiación.

22. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para usar en un procedimiento de sensibilización de células tumorales de un sujeto a la radiación, en el que el procedimiento comprende:

a) administrar el compuesto a un sujeto; y

b) exponer dicho sujeto a una dosis unitaria de radiación.

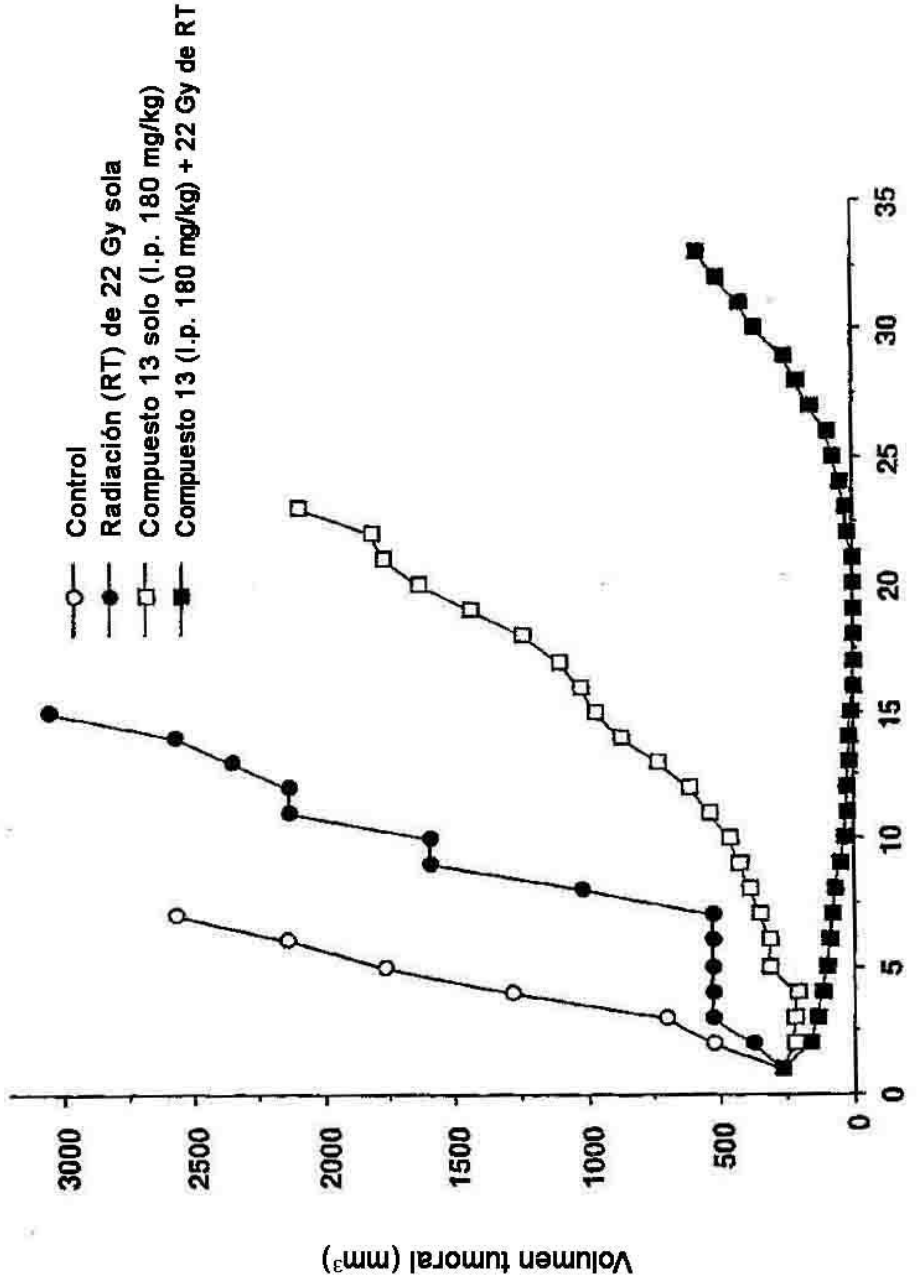

Control
Radiación (RT) de 22 Gy sola
Compuesto 13 solo (i.p. 180 mg/kg)
Compuesto 13 (i.p. 180 mg/kg) + 22 Gy de RT
Volumen tumoral (mm³)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
Días después de tratamiento

FIGURA 1

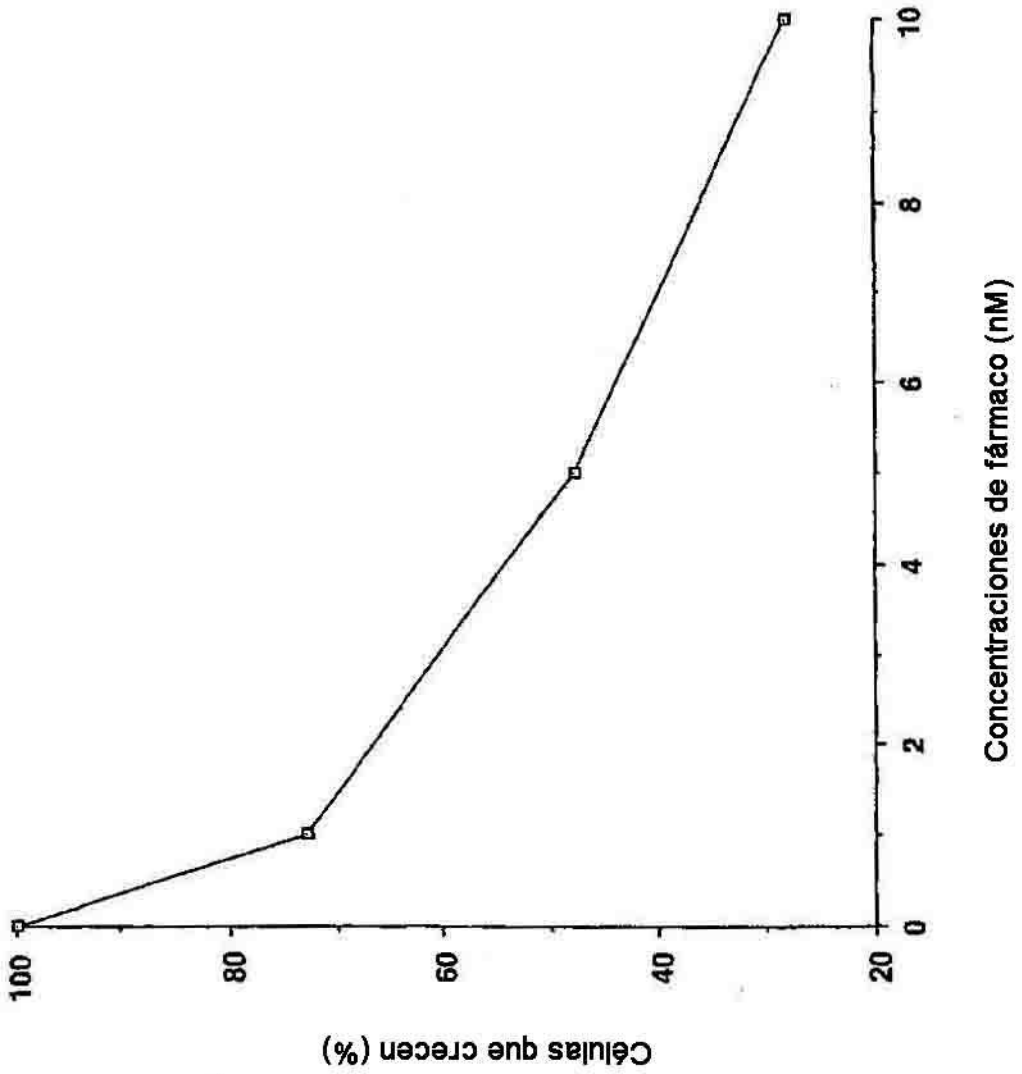

Células que crecen (%)
100
80
60
40
20
0
2
4
6
8
10
Concentraciones de fármaco (nM)

FIGURA 2

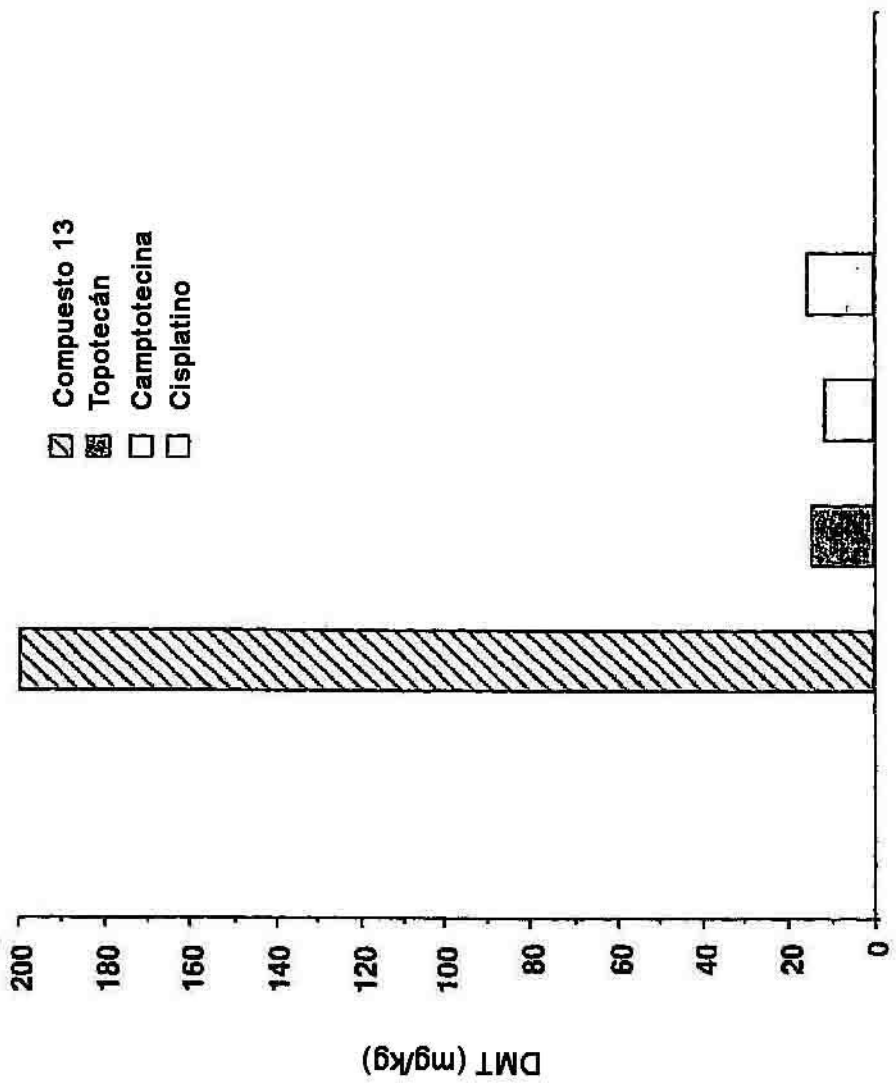

Compuesto 13
Topotecán
Camptotecina
Cisplatino
DMT (mg/kg)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

FIGURA 3