(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 432 379**

(51) Int. Cl.:

C07D 491/22 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2003** **E 09162737 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013** **EP 2112154**

(54) Título: **Ésteres en posición 20 de camptotecinas**

(30) Prioridad:

31.05.2002 IT RM20020306

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2013

(73) Titular/es:

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A. (50.0%)
Viale Shakespeare, 47
00144 Rome, IT y
ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (50.0%)

(72) Inventor/es:

MARZI, MAURO;
ALLOATTI, DOMENICO;
PISANO, CLAUDIO;
TINTI, MARIA ORNELLA;
VESCI, LOREDANA y
ZUNINO, FRANCO

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 432 379 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Esteres en posición 20 de camptotecinas

La invención descrita en esta memoria se refiere a compuestos útiles como medicamentos, y en particular a derivados de ésteres de camptotecinas en posición 20, a procedimientos para su preparación, a su uso como ingredientes activos con actividad inhibidora de la topoisomerasa I, y a composiciones farmacéuticas que los contienen como ingredientes activos.

Antecedentes de la invención

La camptotecina es un alcaloide aislado por Wall et al. (J. Am. Chem. Soc., 88, 3888-3890 (1966)) por primera vez del árbol *Camptotheca acuminata*, una planta originaria de China que pertenece a la familia *Nyssaceae*.

La molécula consiste en una estructura pentacíclica con una lactona en el anillo E, que es esencial para la citotoxicidad.

Para una revisión de las camptotecinas y los problemas relacionados con su uso como medicamentos, así como la resolución de un número de tales problemas, ver la patente europea EP 1044977, presentada en nombre de los solicitantes. Entre los compuestos preferidos de esta última patente debemos mencionar 7-*terc*-butoxiiminometil-camptotecina, que es activo por vía oral. Dicho compuesto, dotado de importante actividad, no se puede formular en composiciones líquidas acuosas, en particular las adecuadas para la vía de administración inyectable. El problema de la solubilidad de las camptotecinas es bien conocido por los expertos en el campo.

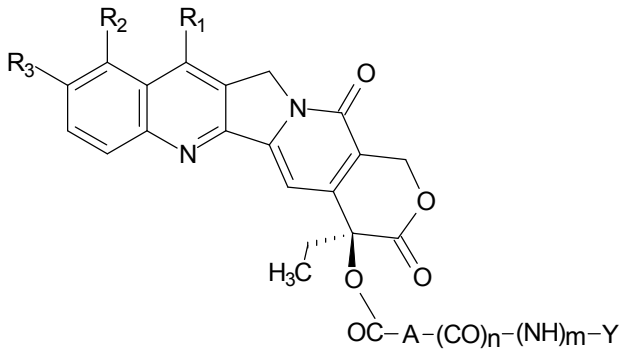
Se describen profármacos solubles de camptotecinas en la patente de Estados Unidos US 4.943.579, publicada el 24/07/1990, que proporciona ésteres en posición 20 de camptotecinas con aminoácidos directamente enlazados al hidroxilo del anillo lactónico. Como se ha discutido en esta referencia, el problema de producir camptotecina y sus derivados hidrosolubles se hace más difícil por el hecho de que no es posible alterar el anillo lactónico sin una pérdida de actividad terapéutica. Al mismo tiempo, existe en cualquier caso el problema de reducir la toxicidad típica de las camptotecinas, particularmente a nivel intestinal. El documento WO 97/21865, The Stehlin Foundation, publicado el 07/08/1997, proporciona profármacos de camptotecinas con fines de prolongar la estabilidad del anillo lactónico, que se hidroliza *in vivo*, dando lugar a un metabolito inactivo tóxico. Con este objetivo, el grupo hidroxilo del anillo lactónico se esterifica con ácidos carboxílicos de longitud variable, que tienen opcionalmente un grupo epóxido en la cadena. Los compuestos descritos en esta referencia son más liposolubles y por tanto van en una dirección diferente en comparación con la presente invención. Conover C.D., et al., Anti-Cancer Drug Design (1999), 14, 499-506 describen un sistema de transporte macromolecular hidrosoluble de poli(etilenglicol)-camptotecina, en el que diversos espaciadores de carácter aminoácido afectan a sus características farmacocinéticas y de actividad anticancerosa. El documento WO 00/08033, The University of Kansas, publicado el 17/02/2000, describe profármacos hidrosolubles con un grupo hidroxilo impedido estéricamente, que se esterifica con un grupo fosfono-oximetílico. Singer J.W., et al., Journal of Controlled Release, 74 (2001), 243-247, describe conjugados hidrosolubles de camptotecina con poli(ácido glutámico)-glicina. Matsumoto H., et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11 (2001), 605-609, describen profármacos hidrosolubles de un inhibidor de la proteasa del virus VIH (molécula de carácter dipeptídico, que difiere mucho de la estructura molecular de la camptotecina) y con ese fin funcionalizan un grupo hidroxilo con un resto formado por una parte espaciadora y una parte solubilizante. La parte espaciadora se proporciona por un ácido dicarboxílico, mientras que la parte solubilizante se proporciona por una diamina. El documento WO 01/09139, The Stehlin Foundation, publicado el 08/02/2001, describe ésteres arílicos de la camptotecina en posición 20, pero no aborda el problema de la solubilidad en agua, sino más bien el de la toxicidad y estabilidad prolongada del anillo lactónico.

Sin embargo, precisamente en el diseño de nuevos fármacos se encuentran diversos problemas de carácter fisicoquímico, tales como la estabilidad de la molécula en el plasma o su solubilidad en agua para fines de formulación, hay una búsqueda constante de un índice terapéutico mejor.

Sumario de la invención

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que los ésteres en la posición 20 de camptotecinas, en particular las camptotecinas que llevan un grupo oxima en la posición 7, tal como se describe en la patente europea anteriormente mencionada EP 1044977, están dotados de importante actividad anticancerosa. Estos compuestos tienen un índice terapéutico mejor.

Por tanto, el objetivo de la presente invención comprende compuestos de la fórmula general (I)



(I)

en donde:

A es alquilo(C_1-C_8) lineal o ramificado, saturado o insaturado, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-alquilo(C_1-C_8) lineal o ramificado;

n y m son ambos 0;

Y es 4-trimetilamonio-3-hidroxibutanoiloxilo, tanto en la forma de sal interna como en la forma de una sal con un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable,

R_1 es hidrógeno o un grupo –C(R_5)=N-O-R_4, en el que R_4 es hidrógeno o un alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado o grupo alquenilo(C_1-C_5), o un grupo cicloalquilo(C_3-C_{10}), o un grupo cicloalquilo(C_3-C_{10})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, o un grupo arilo(C_6-C_{14}), o un grupo arilo(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, o un grupo heterocíclico o un grupo heterociclo-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, conteniendo dicho grupo heterocíclico al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_5), y/o un átomo de oxígeno y/o de azufre; dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aril-alquilo, heterocíclico o heterociclo-alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_5), alcoxilo(C_1-C_5), fenilo, ciano, nitro, -NR_6R_7, en donde R_6 y R_7, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, el grupo –COOH o uno de sus ésteres farmacéuticamente aceptables; o el grupo –$CONR_8R_9$, en donde R_8 y R_9, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado; o R_4 es un residuo aroílo(C_6-C_{10}) o arilsulfonilo(C_6-C_{10}), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, alcoxilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, fenilo, ciano, nitro, -$NR_{10}R_{11}$, en donde R_{10} y R_{11}, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado; o R_4 es un residuo de poliaminoalquilo; o R_4 es un residuo glicosílico; R_5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, alquenilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, arilo(C_6-C_{14}), arilo(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado; R_2 y R_3, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo(C_1-C_5) lineal o ramificado; los N1-óxidos, las mezclas racémicas, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención comprende el uso de los compuestos mencionados de la fórmula (I) como ingredientes activos para medicamentos, y en particular para medicamentos que son útiles como inhibidores de la topoisomerasa I. Entre las aplicaciones terapéuticas que se derivan de la actividad inhibidora de la topoisomerasa I, se deben mencionar los tumores e infecciones parasitarias o virales.

La presente invención comprende composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (I) como ingredientes activos, en mezcla con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención incluye también los procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

En el marco de la presente invención se entiende que los ejemplos del grupo alquilo(C_1-C_8) lineal o ramificado incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo y sus posibles isómeros, tales como, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, y *terc*-butilo.

Los ejemplos del grupo alquenilo(C_1-C_5) lineal o ramificado son metilideno, etilideno, vinilo, alilo, propargilo, butileno, y pentileno, en donde el doble enlace carbono-carbono puede estar situado en las diversas posiciones posibles de la cadena alquilénica, que también puede ser ramificada en el contexto de la isomería permitida.

Ejemplos del grupo cicloalquilo(C_3-C_{10}) son los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, y grupos policíclicos tales como, por ejemplo, adamantilo.

Ejemplos del grupo cicloalquilo(C_3-C_{10})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado son ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclopropiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 2-ciclopropilpropilo, 1-ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutiletilo, 1-ciclobutiletilo, 3-ciclobutilpropilo, 2-ciclobutilpropilo, 1-ciclobutilpropilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, 1-ciclohexiletilo, 3-ciclohexilpropilo, 2-ciclohexilpropilo, 1-ciclohexilpropilo, 5-ciclohexilpentilo, 3-ciclohexilpentilo, 3-metil-2-ciclohexilbutilo, 1-adamantiletilo, 2-adamentiletilo, y adamantil-metilo.

Ejemplos del grupo arilo(C_6-C_{14}) o arilo(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado son fenilo, 1- ó 2-naftilo, antracenilo, bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-antracenilpropilo, 1-antracenilpropilo, naftilmetilo, 2-naftiletilo, 1-naftiletilo, 3-naftilpropilo, 2-naftilpropilo, 1-naftilpropilo, ciclohexilmetilo, 5-fenilpentilo, 3-fenilpentilo, 3-metil-2-fenilbutilo.

Ejemplos del grupo heterocíclico o heterociclo-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado son tienilo, quinolilo, piridilo, N-metilpiperidinilo, 5-tetrazolilo, 2-(4,5-dihidroxazolilo), 1,2,4-oxadiazolidin-3-il-5-ona, bases púricas y pirimidínicas, por ejemplo uracilo, opcionalmente sustituidas como se indica en las definiciones generales anteriores.

Ejemplos de los grupos aroílo(C_6-C_{10}) son benzoílo y naftoílo.

Ejemplos de los grupos aril(C_6-C_{10})sulfonilo son tosilo y benzoil-sulfonilo.

Lo que se quiere decir por halógeno es flúor, cloro, bromo y yodo.

Ejemplos de grupos sustituidos son pentafluorofenilo, 4-fenilbencilo, 2,4-difluorobencilo, 4-aminobutilo, 4-hidroxibutilo, dimetilaminoetilo, *p*-nitrobenzoílo, y *p*-cianobenzoílo.

Un ejemplo del residuo de poliaminoalquilo es $-(CH_2)_m-NR_{15}-(CH_2)_p-NR_{16}-(CH_2)_q-NH_2$, en donde *m*, *p* y *q* son números enteros desde 2 hasta 6 inclusive y R_{15} y R_{16} son un grupo alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, por ejemplo 4-aminobutil-2-aminoetilo, 3-aminopropil-4-aminobutilo, o 3-aminopropil-4-aminobutil-3-aminopropilo.

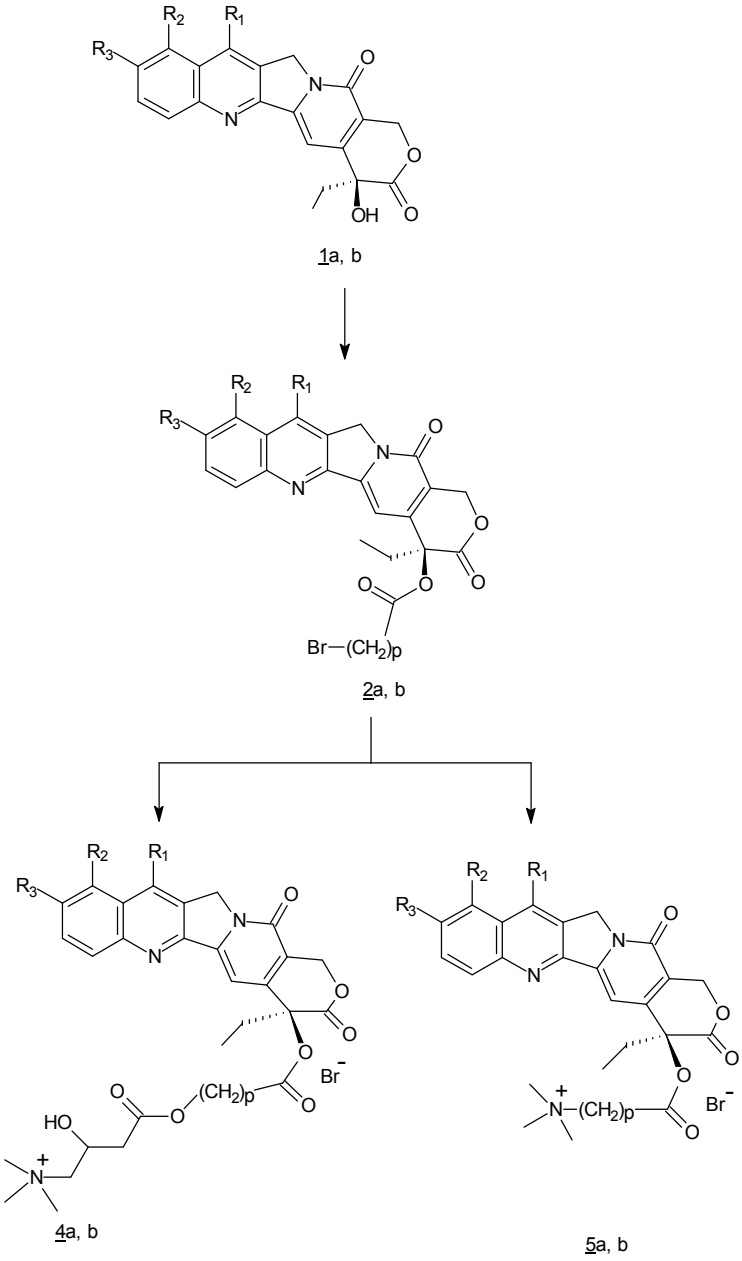
Ejemplos del residuo glicosílico son 6-D-galactosilo y 6-D-glucosilo.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptable son, en el caso de átomos de nitrógeno de carácter básico, sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, tanto inorgánicos como orgánicos, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, o, en el caso de un grupo ácido tal como el carboxilo, sales con bases farmacéuticamente aceptables, tanto orgánicas como inorgánicas, tales como por ejemplo hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, hidróxido amónico, y aminas, incluyendo aminas heterocíclicas. Se conocen sales farmacéuticamente aceptables y están descritas ampliamente, por ejemplo en el documento WO 00/06134.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en la que R_4 es distinto de hidrógeno, y en particular un grupo alquilo(C_1-C_5) o alquenilo(C_1-C_5) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo(C_3-C_{10}), o un grupo cicloalquilo(C_3-C_{10})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, o un grupo arilo(C_6-C_{14}), o un grupo arilo(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, o un grupo heterocíclico o heterociclo-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, conteniendo dicho grupo heterocíclico al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_5), y/o un átomo de oxígeno y/o de azufre; dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo, grupo heterocíclico o heterociclo-alquilo, que pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_5), alcoxilo(C_1-C_5), fenilo, ciano, nitro, $-NR_6R_7$, en donde R_6 y R_7, que pueden ser iguales o diferentes, son alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado; el grupo –COOH o uno de sus ésteres farmacéuticamente aceptables; o el grupo $-CONR_8R_9$, en donde R_8 y R_9, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo(C1-C5) lineal o ramificado, de acuerdo con las definiciones descritas anteriormente como ejemplos. Compuesto particularmente preferido es:

Bromuro de (2S)-4-[4-({(4S)-11-[(E)-(*terc*-butoxiimino)metil]-4-etil-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-4-il}oxi)-4-oxobutoxi]-2-hidroxi-N,N,N-trimetil-4-oxo-1-butanaminio (ST2204);

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar con el procedimiento descrito más adelante en esta memoria y ejemplificado para los compuestos preferidos de la invención.



a) $R_3 = R_2 = H$, $R_1 = CHNOC(CH_3)_3$
b) $R_3 = R_2 = R_1 = H$
p = 1-8

Es bastante obvio para la persona que tenga experiencia en el campo que el esquema del procedimiento se aplica a todos los compuestos abarcados por la fórmula (I), puesto que el método para obtener los compuestos de partida se describe completamente en la patente EP 1044997 mencionada anteriormente.

En términos generales, los compuestos de la fórmula (I) se obtienen por medio de un procedimiento que comprende:

a) reacción de la camptotecina, opcionalmente sustituida con los grupos R_1, R_2 y R_3 definidos anteriormente, con un ácido carboxílico que lleva un grupo eliminable en ω para obtener el éster respectivo en la posición 20;

b) sustitución del grupo eliminable con el grupo Y.

Procedimiento general

Preparación del producto intermedio 2a, b

Los productos descritos en el esquema de síntesis se obtienen por reacción de camptotecina 1a,b disuelta en una mezcla de un disolvente aprótico, tal como por ejemplo DMF o disolventes halogenados o éteres, y en presencia de bases orgánicas o inorgánicas no acuosas tales como aminas terciarias o K_2CO_3 o en presencia de la base sola en aquellos casos en que la última es líquida a la temperatura de reacción, a una temperatura entre -10 y +80ºC, se añaden de 2 a 30 equivalentes de ácidos carboxílicos activados de forma muy diversa, llevando todos un grupo eliminable tal como OTs, Cl, Br o I en ω.

Al producto intermedio 2a,b disuelto en una mezcla de un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, DMF o THF o disolventes halogenados o éteres, y en presencia de bases orgánicas o inorgánicas no acuosas tales como aminas terciarias o K_2CO_3 o en presencia de la base sola en aquellos casos en que la última es líquida a la temperatura de reacción, a una temperatura entre +20 y +80ºC, se añaden de 2 a 30 equivalentes de carboxilatos de alquilo sustituidos adecuadamente o aminas $NR_{12}R_{13}R_{14}$ sustituidas adecuadamente y la reacción continúa durante periodos de tiempo que varían de 15 a 36 h.

El disolvente se separa a vacío y el producto se purifica por cromatografía o por cristalización.

Se obtienen sales farmacéuticamente aceptables con métodos convencionales descritos en la bibliografía y no requieren descripción adicional.

Los compuestos descritos en la presente invención son inhibidores de la topoisomerasa I y por tanto son útiles como medicamentos, en particular para el tratamiento de enfermedades que se benefician de la inhibición de dicha topoisomerasa. En particular, los compuestos según la presente invención presentan actividad antiproliferativa y por tanto se usan en atención a su actividad terapéutica y poseen propiedades fisicoquímicas que los hacen adecuados para formulación en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas contienen al menos un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo, en una cantidad tal como para producir un efecto terapéutico significativo. Las composiciones abarcadas por la presente invención son completamente convencionales y se obtienen con métodos que son práctica común en la industria farmacéutica. Según la vía de administración elegida, las composiciones estarán en forma sólida o líquida adecuada para la administración oral, parenteral o intravenosa. Las composiciones según la presente invención contienen, junto con el ingrediente activo, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Particularmente útiles pueden ser los coadyuvantes de formulación tales como, por ejemplo, solubilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y emulsionantes. Se indican composiciones acuosas.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar también en combinación con otros ingredientes activos tales como, por ejemplo, otros fármacos anticancerosos u otros fármacos con actividad antiparasitaria o antiviral, tanto por separado como en formas de dosificación individuales.

Los compuestos según la presente invención son útiles como medicamentos con actividad anticancerosa, por ejemplo en cánceres de pulmón tales como cáncer de pulmón no microcítico, o en tumores colorrectales o de próstata o gliomas.

La actividad citotóxica de los compuestos según la presente invención se ha ensayado en sistemas celulares de células tumorales humanas usando la prueba de actividad antiproliferativa como método de evaluar el potencial citotóxico.

La línea celular usada es un adenocarcinoma pulmonar no microcítico llamado NCI H460, que pertenece a la clase NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas).

Actividad anticancerosa

Para evaluar el efecto de los compuestos según la presente invención se evaluó su toxicidad frente a la línea celular (NCI-H460) de cáncer de pulmón no microcítico. Células de la American Type Culture Collection (ATCC) se mantuvieron en cultivo en RPMI 1640 (GIBCO) que contenía suero de ternera fetal al 10% y sulfato de gentamicina a una concentración de 50 μg/ml.

Las células se sembraron en un volumen de 250 μl en placas de 96 pocillos durante 24 h a 37ºC. El día siguiente se añadieron los compuestos de estudio a concentraciones escalares de 1 μM a 0,004 μM, y las células se incubaron durante otras 2 h a 37ºC en una atmósfera humidificada que contenía CO_2 al 5%. Las células se lavaron 3 veces, volcando las placas cada vez y añadiendo PBS. Se añadieron 200 μl/pocillo de medio RPMI 1640 que contenía FCS al 10% y las placas se incubaron a 37ºC durante 72 h adicionales. En el día 5 el medio de cultivo se separó volcando las placas, y se añadieron 200 μl/pocillo de PBS y 50 μl de TCA frío al 80%. Las placas se incubaron después en hielo durante al menos 1 h. El TCA se separó por volteo; las placas se lavaron 3 veces por inmersión en agua destilada y se secaron primero sobre papel secante y después bajo un chorro de aire caliente. A todos los pocillos se

añadieron 200 µl de sulforodamina B al 0,4% en ácido acético al 1%. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La sulforodamina B se separó por volteo; las placas se lavaron por inmersión 3 veces en ácido acético al 1% y después se secaron primero sobre papel secante y después con un chorro de aire caliente. A todos los pocillos se añadieron 200 µl de Tris base 10 mM y las placas se sometieron a agitación durante al menos 20 minutos. Se midió la densidad óptica usando un espectrofotómetro Multiskan a 540 nm.

La Tabla 1 representa los valores de IC_{50}, es decir, la concentración capaz de inhibir 50% de la supervivencia celular para cada compuesto examinado, procesados usando software ALLFIT.

Tabla 1

Producto	NCI-H460 IC_{50} (µM)
ST2200	0,017
ST2204	0,041

Ejemplo 1

Bromuro de 2S)-4-[4-({(4S)-11-[(E)-(*terc*-butoxiimino)metil]-4-etil-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2b]quinolin-4-il}oxi)-4-oxobutoxi]-2-hidroxi-N,N,N-trimetil-4-oxo-1-butanaminio (ST2204)

A una disolución de 510 mg (0,86 mmoles) de (E)-7-*terc*-butoxiiminometil-20-O-(4-bromo)-butiril-camptotecina (2a) en 10 mL de DMF anhidra se añadieron 906 mg (5,6 mmoles, 6,5 eq.) de sal interna de L-carnitina. La mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente y se protegió de la luz. Después de 16 h la reacción mostró 40% de conversión y se añadieron entonces 600 mg (3,7 mmoles, 4,3 eq.) de sal interna de L-carnitina. Después de otras 20 h el exceso de carnitina se eliminó tras diluir la mezcla con 15 mL de CH_2Cl_2, con un lavado acuoso (4 mL). La fase orgánica resultante se agitó con 10 mL de H_2O para extraer el producto y eliminar las impurezas lipófilas en CH_2Cl_2. Se obtuvieron 161 mg (0,21 mmoles, 24%) de un sólido amarillo (T_{desc} = 189ºC).

R_f = 0,38 (CH_2Cl_2/CH_3OH 7:3).

MS (IS): M^+ = 677,4

Análisis elemental: calculado: C 57,02, H 5,93, N 7,39; encontrado: C 56,98, H 5,92, N 7,38. (2% de H_2O).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, δ): 0,90-1,00 (t, 3H, CH_3), 1,50 (s, 9H, *t*-Bu), 1,80-1,95 (quintete, 2H, CH_2), 2,10-2,20 (q, 2H, CH_2), 2,60-2,70 (t, 2H, CH_2), 3,10 (s, 9H, NMe_3), 3,20-3,40 (t, 4H, 2x CH_2), 4,05-4,15 (t, 2H, CH_2), 4,35-4,45 (m, 1H, CH), 5,30 (s, 2H, CH_2), 5,50 (s, 2H, CH_2), 7,10 (s, 1H, CH), 7,70-7,80 (t, 1H, CH), 7,85-7,95 (t, 1H, CH), 8,15-8,20 (d, 1H, CH), 8,55-8,65 (d, 1H, CH), 9,30 (s, 1H, CH).

^{13}C NMR (75,4 MHz, DMSO, δ): 8,2; 24,4; 28,0; 28,2; 30,5; 31,0; 53,3; 54,1; 62,9; 63,7; 67,0; 69,9; 76,6; 81,3; 95,3; 119,7; 125,0; 125,8; 127,3; 129,0; 130,4; 131,2; 132,6; 144,3; 146,0; 146,0; 149,4; 153,0; 157,1; 168,0; 170,7; 172,3.

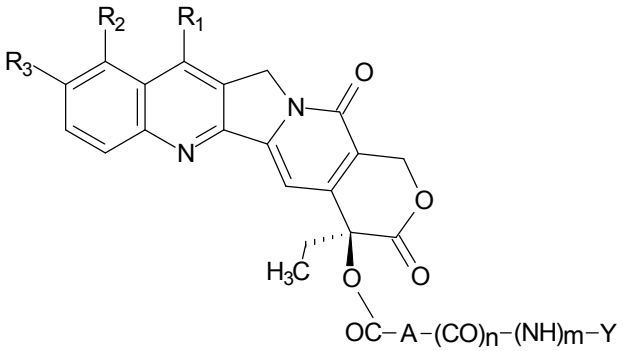
Análisis elemental: calculado: C 57,02, H 5,93, N 7,39; encontrado: C 56,98, H 5,92, N 7,38. (2% de H_2O).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, δ): 0,90-1,00 (t, 3H, CH_3), 1,50 (s, 9H, *t*-Bu), 1,80-1,95 (quintete, 2H, CH_2), 2,10-2,20 (q, 2H, CH_2), 2,60-2,70 (t, 2H, CH_2), 3,10 (s, 9H, NMe_3), 3,20-3,40 (t, 4H, 2x CH_2), 4,05-4,15 (t, 2H, CH_2), 4,35-4,45 (m, 1H, CH), 5,30 (s, 2H, CH_2), 5,50 (s, 2H, CH_2), 7,10 (s, 1H, CH), 7,70-7,80 (t, 1H, CH), 7,85-7,95 (t, 1H, CH), 8,15-8,20 (d, 1H, CH), 8,55-8,65 (d, 1H, CH), 9,30 (s, 1H, CH).

^{13}C NMR (75,4 MHz, DMSO, δ): 8,2; 24,4; 28,0; 28,2; 30,5; 31,0; 53,3; 54,1; 62,9; 63,7; 67,0; 69,9; 76,6; 81,3; 95,3; 119,7; 125,0; 125,8; 127,3; 129,0; 130,4; 131,2; 132,6; 144,3; 146,0; 146,0; 149,4; 153,0; 157,1; 168,0; 170,7; 172,3.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde:

A es alquilo(C_1-C_8) lineal o ramificado, saturado o insaturado, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-alquilo(C_1-C_8) lineal o ramificado;

n y m son ambos 0; Y es 4-trimetilamonio-3-hidroxibutanoiloxilo, tanto en la forma de sal interna como en la forma de una sal con un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable,

R_1 es hidrógeno o un grupo –C(R_5)=N-O-R_4, en el que R_4 es hidrógeno o un alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado o grupo alquenilo(C_1-C_5), o un grupo cicloalquilo(C_3-C_{10}), o un grupo cicloalquilo(C_3-C_{10})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, o un grupo arilo(C_6-C_{14}), o un grupo arilo(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, o un grupo heterocíclico o un grupo heterociclo-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, conteniendo dicho grupo heterocíclico al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_5), y/o un átomo de oxígeno y/o de azufre; dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aril-alquilo, heterocíclico o heterociclo-alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_5), alcoxilo(C_1-C_5), fenilo, ciano, nitro, -NR_6R_7, en donde R_6 y R_7, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, el grupo –COOH o uno de sus ésteres farmacéuticamente aceptables; o el grupo –$CONR_8R_9$, en donde R_8 y R_9, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado; o R_4 es un residuo aroílo(C_6-C_{10}) o arilsulfonilo(C_6-C_{10}), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, alcoxilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, fenilo, ciano, nitro, -$NR_{10}R_{11}$, en donde R_{10} y R_{11}, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado; o R_4 es un residuo de poliaminoalquilo; o R_4 es un residuo glicosílico; R_5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, alquenilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, cicloalquilo(C_3-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_{10})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado, arilo(C_6-C_{14}), arilo(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado; R_2 y R_3, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo(C_1-C_5) lineal o ramificado; los N1-óxidos, las mezclas racémicas, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1:

Bromuro de 2S)-4-[4-({(4S)-11-[(E)-(*terc*-butoxiimino)metil]-4-etil-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2b]quinolin-4-il}oxi)-4-oxobutoxi]-2-hidroxi-N,N,N-trimetil-4-oxo-1-butanaminio

3. Procedimiento para la preparación de compuestos según la reivindicación 1 que comprende:

a) reacción de la camptotecina, opcionalmente sustituida con los grupos R_1, R_2 y R_3 definidos anteriormente, con un ácido carboxílico que lleva un grupo eliminable en ω para obtener el éster respectivo en la posición 20;
b) sustitución de dicho grupo eliminable con el grupo Y.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, como medicamentos.

5. Composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según las reivindicaciones 1-2, en mezcla con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. Composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según las reivindicaciones 1-2, en mezcla con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente en combinación con otro ingrediente activo.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el otro ingrediente activo es un agente anticanceroso.

8. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1-2, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de tumores.

9. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1-2, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de infecciones parasitarias o virales.