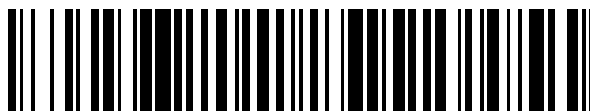


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 060**

51 Int. Cl.:

C07D 471/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009** **E 09828387 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015** **EP 2370435**

54 Título: **Derivados antioxidantes de la camptotecina y nanoesferas antineoplásicas antioxidantes de los mismos**

30 Prioridad:

24.11.2008 US 117299 P

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

16.02.2015

73 Titular/es:

CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER (100.0%)
8700 Beverly Boulevard
Los Angeles, CA 90048 , US

72 Inventor/es:

YU, JOHN, S. y
LEE, BONG SEOP

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 529 060 T3

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

Descripción

Derivados antioxidantes de la camptotecina y nanoesferas antineoplásicas antioxidantes de los mismos

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona con derivados antioxidantes de la camptotecina y nanoesferas de los mismos.

Antecedentes

10 La siguiente descripción incluye información que puede ser útil en la comprensión de la presente invención. No es una admisión de que cualquier información contenida en la presente descripción es la técnica anterior o relevante para la presente invención reivindicada, o que cualquier publicación específicamente o implícitamente a la que se hace referencia es la técnica anterior.

Efecto antineoplásico de la camptotecina

15 La camptotecina es un alcaloide de planta aislado primero a partir de madera y cortezas de *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae), y exhibe su efecto antineoplásico mediante la inhibición de la relajación del ADN por la topoisomerasa I del ADN. Sin embargo, la camptotecina es prácticamente insoluble en agua, y por ello, se han desarrollado numerosos derivados para aumentar la solubilidad en agua (Thomas y otros, *Camptothecin: Current perspectives*. *Bioorg. Med. CHEM.*, 12, 2004, 1585-1604; Pizzolato y otros, *The Camptothecin*. *THE LANCET*, 361, 2003, 2235-2242).

20 La camptotecina consta de una estructura pentacíclica que tiene un lactona en el anillo E, que es esencial para los efectos antitumorales de la molécula. Se demostró que las rutas principales de transformación y eliminación del fármaco comprenden hidrólisis de lactona y excreción urinaria. De hecho, la forma de lactona se hidroliza al 50% a un anillo abierto 30 minutos después de la administración. La sal sódica mostró una actividad inferior que la camptotecina, debido a que a pH 7.4 la forma inactiva (anillo abierto) predomina en la forma activa de la lactona (anillo cerrado).

Efecto antioxidante del ácido α -lipoico

30 Las moléculas que contienen una porción ditiolano se investigaron ampliamente debido a sus propiedades antioxidantes. El ácido α -lipoico (ácido tiótico, ácido 1,2-ditiolano-3-pentanoico), que tiene un anillo de ditiolano en su molécula, es una sustancia natural ampliamente distribuida que fue descubierta originalmente como un factor de crecimiento. Fisiológicamente, actúa como una coenzima de la descarboxilación oxidativa del ácido α -ceto carboxílico (*por ejemplo*, piruvatos) y como un antioxidante, y es capaz de regenerar la vitamina C, vitamina E, glutatión y coenzima Q10. En condiciones patológicas, el ácido lipoico se aplica en el tratamiento de la polineuropatía diabética, cirrosis hepática e intoxicaciones de metales.

35



45 El ácido lipoico y ácido dihidrolipoico son capaces de atrapar un número de radicales en un lípido y en un entorno acuoso. El ácido lipoico y el ácido dihidrolipoico actúan como antioxidantes no solamente mediante la captura del radical directo y/o quelación de metales sino además mediante el reciclado de otros antioxidantes (*por ejemplo*, vitamina C, vitamina E) y mediante la reducción del glutatión, que a su vez recicla la vitamina E. Los dos grupos tiol presentes en el sistema anular de [1,2]-ditiolano confiere a este un potencial antioxidante único. Se encontró que estos disulfuros con un anillo cíclico de cinco-miembros tal como el ácido lipoico son más eficaces en el ataque reductor y/o nucleofílico que los derivados de cadena abierta tales como cistina o glutatión.

50 El potencial antioxidante de un compuesto puede ser evaluado sobre la base de las propiedades como (1) especificidad de la depuración de radicales libres, (2) interacción con otros antioxidantes, (3) actividad quelante de metal, (4) efectos sobre la expresión génica, (5) absorción y biodisponibilidad, (6) ubicación (en dominios acuosos o de membrana, o los dos), y (7) capacidad para reparar el daño oxidativo (Packer y otros, *FREE RADICAL BIOLOGY &*

55

MEDICINE. 19(2):227-250, 1995). De acuerdo con el criterio anterior, el [1,2]-ditiolano que contiene un sistema redox de ácido lipoico/ácido dihidrolipoico se considera como un antioxidante universal.

Ha habido muchos intentos de desarrollar derivados de ácido lipoico o complejos que tienen actividad antioxidante. Las patentes de los Estados Unidos núms. 6,090,842; 6,013,663; 6,117,899; 6,127,394; 6,150,358; 6,204,288; 6,235,772; 6,288,106; 6,353,011; 6,369,098; 6,387,945; 6,605,637; 6,887,891; 6,900,338; y 6,936,715 son algunos ejemplos.

En muchas otras patentes de los EE.UU., los derivados de ácido lipoico naturales y sintéticos y sus metabolitos se dan a conocer para su uso en la prevención de envejecimiento de la piel y en el tratamiento de enfermedades mediadas por radicales libres, que incluyen las enfermedades inflamatorias, proliferativas, neurodegenerativas, metabólicas e infecciosas.

WO2008/012365 (Eurand Pharmaceuticals Ltd) se refiere a un sistema de administración de fármacos en donde el ácido hialurónico está ligado a un agente terapéutico por un enlace amida en una posición específica en un polímero.

US6387945 (Packer y otros) se refiere a análogos del ácido lipoico, en particular análogos del ácido lipoico que están cargados positivamente.

US6664287 (Avery y otros) se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen ácido isolipoico.

Actividad inhibidora en NO-sintasa y captura de las especies reactivas del oxígeno (ROS)

Varias afecciones o condiciones de enfermedad han mostrado un papel potencial del óxido nítrico (NO) y de las ROS y el metabolismo del glutatión en su fisiopatología. Las afecciones o condiciones de enfermedad donde el monóxido de nitrógeno y el metabolismo del glutatión así como también el estado redox de los grupos tiol están involucrados incluyen pero sin limitarse a: trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares (por ejemplo, aterosclerosis, migraña, hipertensión arterial, choque séptico, infartos cerebrales o cardíacos isquémicos o hemorrágicos, isquemias o trombosis); trastornos del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, sistema nervioso neurodegenerativo); enfermedades neurodegenerativas, incluyendo infartos cerebrales, hemorragia subaracnoidea, envejecimiento, demencia senil (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), Corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de priones (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt Jacob), esclerosis lateral amiotrófica, dolor, traumas de la médula cerebral y espinal; enfermedades proliferativas e inflamatorias (por ejemplo, aterosclerosis), amiloidosis, e inflamaciones del sistema gastrointestinal; trasplante de órganos; diabetes y sus complicaciones (por ejemplo, retinopatías, nefropatías y polineuropatías, esclerosis múltiple, miopatías); cáncer; enfermedades genéticas autosómicas (por ejemplo, la enfermedad de Unverricht-Lundborg); enfermedades neurológicas asociadas con intoxicaciones (por ejemplo, envenenamiento por cadmio, inhalación de n-hexano, pesticidas, herbicidas), asociados con tratamientos (por ejemplo, radioterapia) o trastornos de origen genético (por ejemplo, enfermedad de Wilson); e impotencia vinculada con la diabetes.

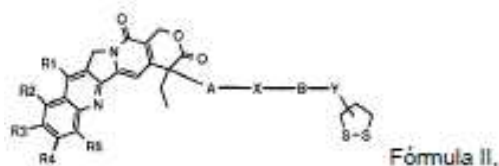
Estas afecciones y estados de enfermedad se caracterizan por una producción excesiva o una disfunción del monóxido de nitrógeno y/o del metabolismo del glutatión y del estado redox de los grupos tiol (Duncan and Heales, Nitric Oxide and Neurological Disorders, MOLECULAR ASPECTS OF MEDICINE. 26:67-96, 2005; Kerwin y otros, Nitric Oxide: A New Paradigm For Second Messengers, J. MED. Chem. 38:4343-4362, 1995; Packer y otros, FREE RADICAL BIOLOGY & MEDICINE. 19:227-250, 1995). Las patentes de Estados Unidos núms. 6,605,637, 6,887,891, y 6,936,715 describen que los derivados del ácido lipoico inhiben la actividad de las enzimas NO-sintasa productoras del monóxido de nitrógeno NO y regeneran antioxidantes endógenos que atrapan las ROS y que intervienen de manera más general en el estado redox de los grupos tiol. Las patentes de Estados Unidos núms. 5,693,664, 5,948,810, y 6,884,420 describen el uso de ácido α -lipoico racémico o sus metabolitos, sales, amidas o ésteres para la síntesis de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I y II. La patente de Estados Unidos núm. 5,925,668 describe un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por radicales libres, y/o reducir los síntomas asociados con tales enfermedades de manera que los compuestos con actividad antioxidante contienen 1,2-ditiolano, formas reducidas u oxidadas. La patente de Estados Unidos núm. 6,251,935 describe métodos para la prevención o tratamiento de la migraña que comprende la administración de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en ácido alfa-lipoico racémico, enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables, amidas, ésteres o tioésteres de estos. Las patentes de Estados Unidos núms. 6,472,432 y 6,586,472 describen el tratamiento de un trastorno inflamatorio crónico rosácea por aplicación de una composición que contiene ácido lipoico y/o derivados de ácido lipoico. Existe una fuerte evidencia de que los efectos neuroprotectores del ácido lipoico y ácido dihidrolipoico son mediados por los mecanismos de depuración de antioxidantes y de radicales libres (Packer y otros, FREE RADICAL BIOLOGY & MEDICINE. 22:359-378, 1997).

Breve descripción de la invención

Las siguientes modalidades y aspectos de la misma se describen y se ilustran en conjunto con las composiciones y métodos que están destinados a ser ejemplares e ilustrativos, pero no limitativos en el alcance.

5 Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto que comprende:

10

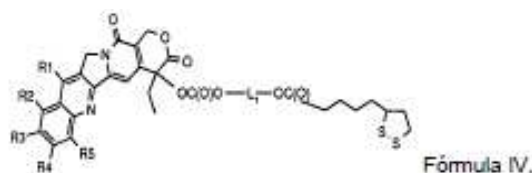


15 en donde A y B son independientemente seleccionados del grupo que consiste en -OC(O)-, -OC(O)O-, y -OC(O)N(R)-, en donde R es un átomo de hidrógeno, o una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida; X y Y son enlazadores, cada uno comprende independientemente una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida y puede contener opcionalmente un heteroátomo; y R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y aralquilo y cada uno puede contener opcionalmente un heteroátomo.

20

En una modalidad, el compuesto puede representarse por

25



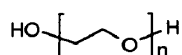
30

en donde L₁ puede ser una porción formada por esterificación de dos grupos hidroxilo esterificables libres en un diol; y R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ pueden ser cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, y pueden contener opcionalmente un heteroátomo.

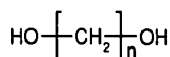
35

En varias modalidades, el diol puede seleccionarse del grupo que consiste en: HO-W-OH en donde W es un grupo hidrocarburo,

40



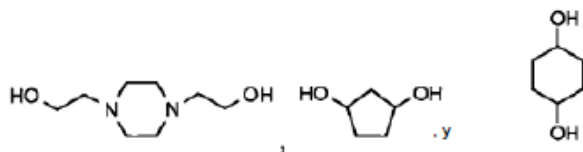
45 en donde n es un entero entre 1 y 100,



50

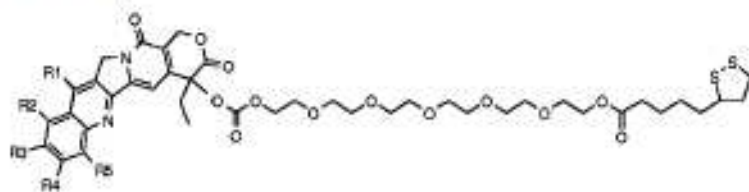
en donde n es un entero entre 2 y 12,

55

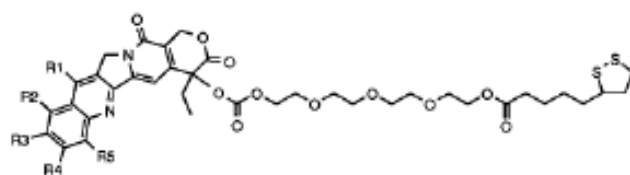


En varias modalidades, el compuesto puede seleccionarse del grupo que consiste en:

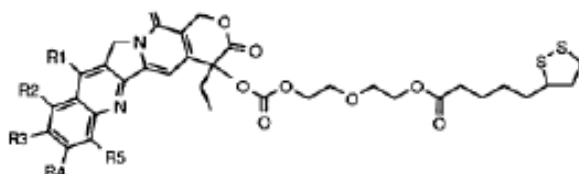
Fórmula V,



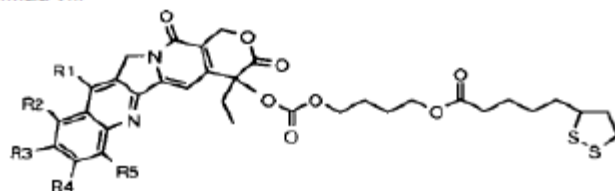
Fórmula VI,



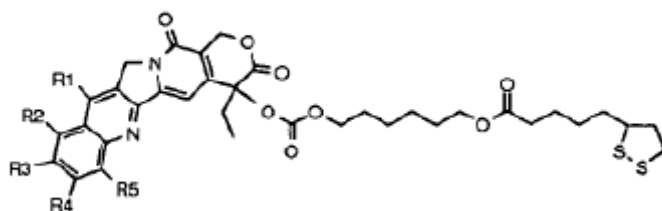
Fórmula VII,



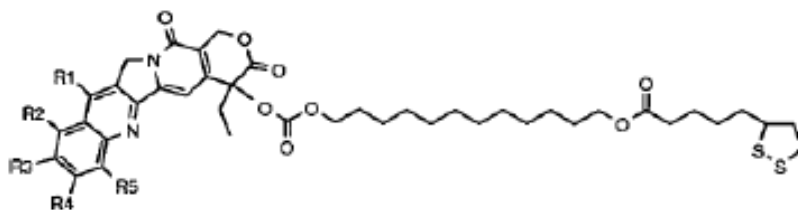
Fórmula VIII



Fórmula IX

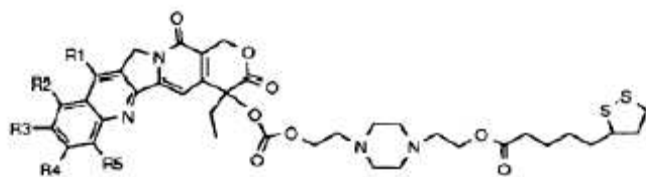


Fórmula X

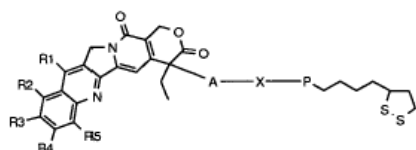


y

Fórmula XLVI



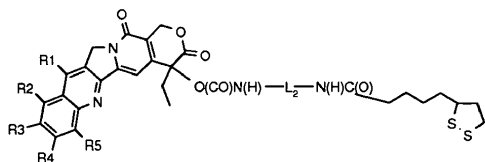
Otro aspecto de la presente invención proporciona además un compuesto, que comprende:



Fórmula III

en donde A se selecciona del grupo que consiste en -OC(O)-, -OC(O)O-, y -OC(O)N(R)-, en donde R es un átomo de hidrógeno, o una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida; P se selecciona del grupo que consiste en -OC(O)-, y -N(R)C(O)-, en donde R es un átomo de hidrógeno, o una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida; X es un enlazador que comprende una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida y puede contener opcionalmente un heteroátomo; y R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, y cada uno puede contener opcionalmente un heteroátomo.

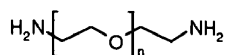
En una modalidad, el compuesto puede ser



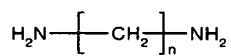
Fórmula XI.

en donde L₂ puede ser una porción formada usando una diamina como un enlazador en el proceso para producir el compuesto; y R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ pueden ser cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, y puede contener opcionalmente un heteroátomo.

En varias modalidades, la diamina puede seleccionarse del grupo que consiste en: H₂N-X-NH₂ en donde X es un grupo hidrocarburo,



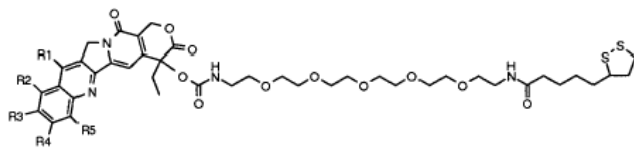
en donde n es un entero entre 1 y 100, y



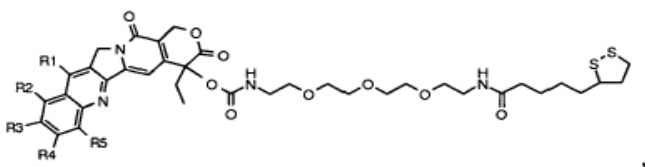
en donde n es un entero entre 2 y 12.

En varias modalidades, el compuesto puede seleccionarse del grupo que consiste en:

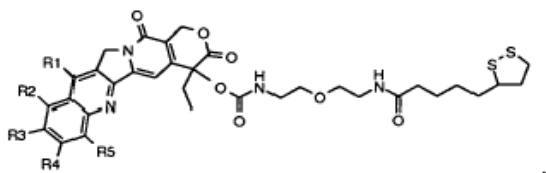
Fórmula XII



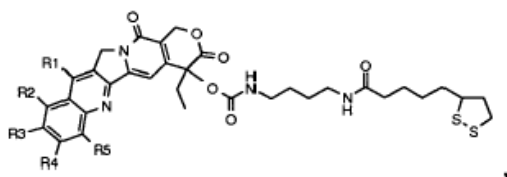
Fórmula XIII



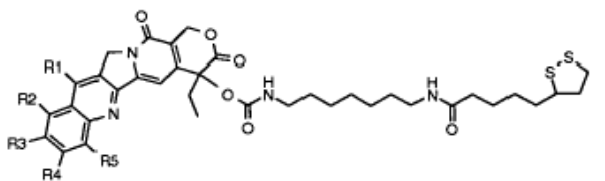
Fórmula XIV



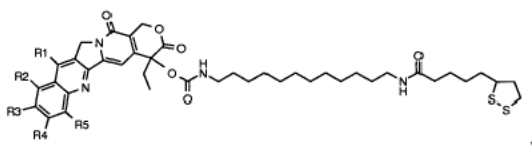
Fórmula XV



Fórmula XVI

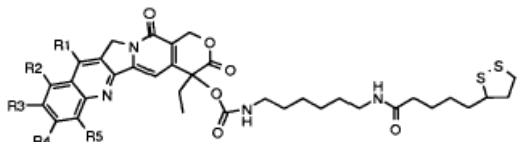


Fórmula XVII

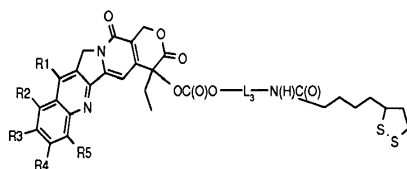


Y

Fórmula XLVII



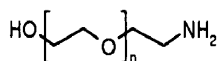
En varias modalidades, el compuesto puede representarse como sigue:



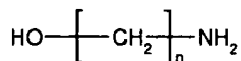
Fórmula XVIII

en donde L_3 puede ser una porción formada por el uso de un aminoalcohol como un enlazador en el proceso para producir el compuesto; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y aralquilo, y puede contener cada uno un heteroátomo.

En varias modalidades, el aminoalcohol puede seleccionarse del grupo que consiste en: $H_2N-Y-OH$ en donde Y es un grupo hidrocarburo, y puede contener opcionalmente un heteroátomo,



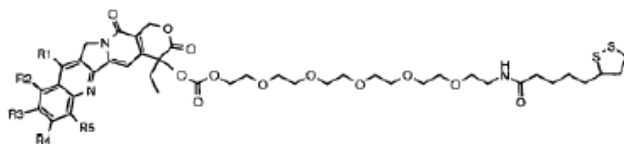
en donde n es un entero entre 1 y 100, y



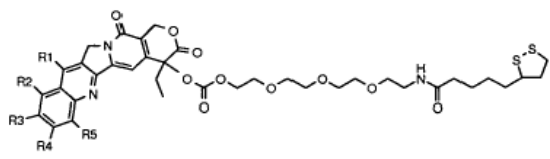
en donde n es un entero entre 2 y 12.

En varias modalidades, el compuesto puede seleccionarse del grupo que consiste en:

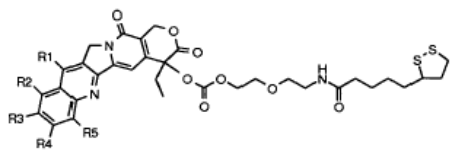
Fórmula XIX



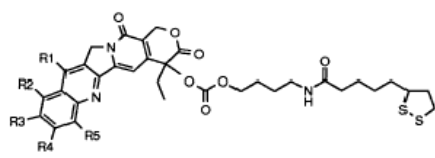
Fórmula XX



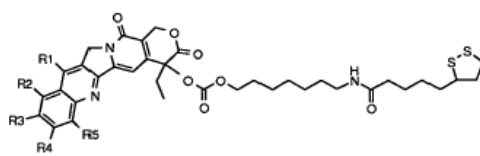
Fórmula XXI



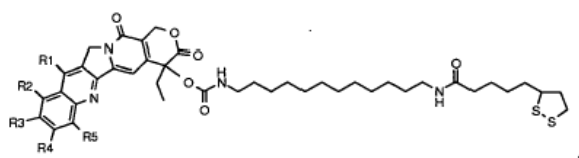
Fórmula XXII



Fórmula XXIII

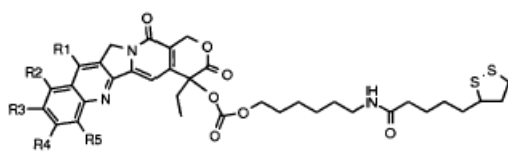


Fórmula XXIV



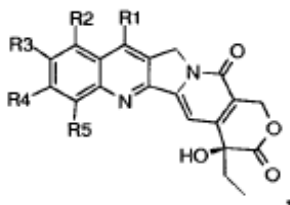
y

Fórmula XLVIII



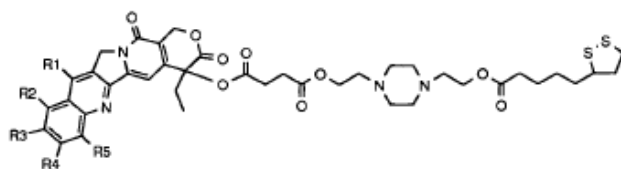
Otro aspecto de la presente invención proporciona además un compuesto producido por conjugación de un ácido α -lipoico y camptotecina o un análogo de camptotecina modificado por la reacción con anhídrido succínico o anhídrido glutárico, en donde el análogo de camptotecina se representa por:

Fórmula I

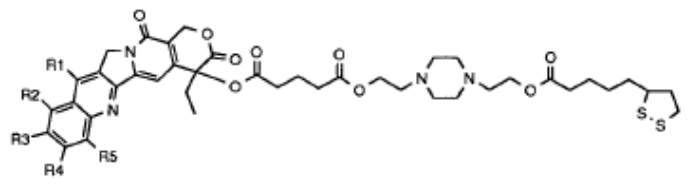


en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 pueden ser cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y aralquilo, y puede contener opcionalmente un heteroátomo; en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

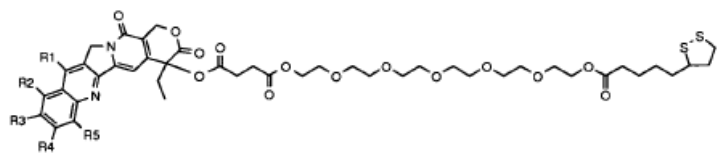
Fórmula XXV



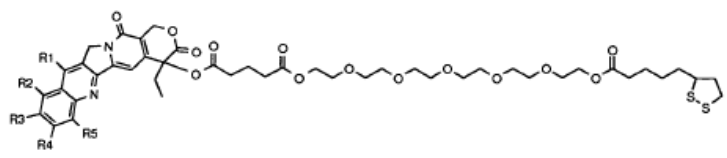
Fórmula XXVI



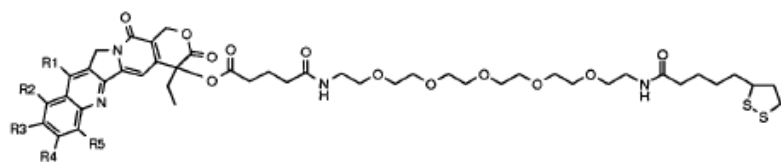
Fórmula XXVII



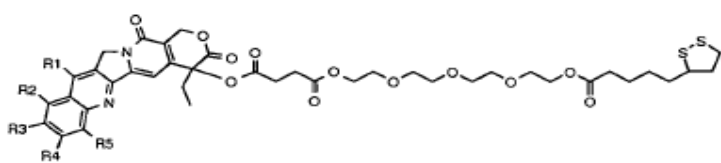
Fórmula XXVIII



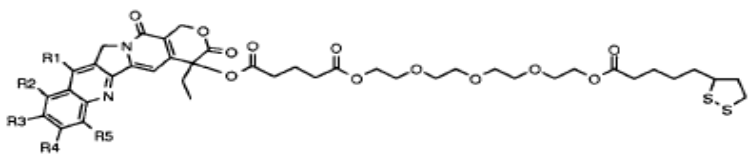
Fórmula XXIX



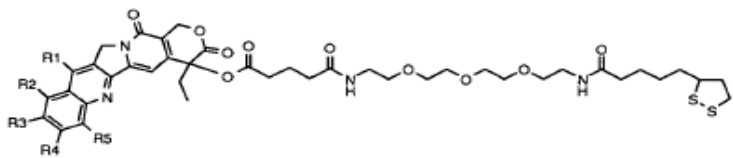
Fórmula XXX



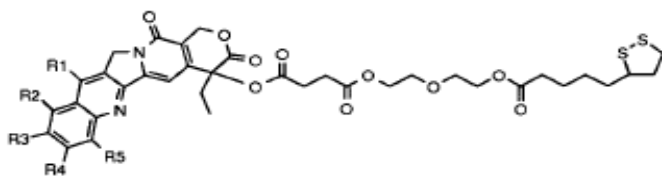
Fórmula XXXI



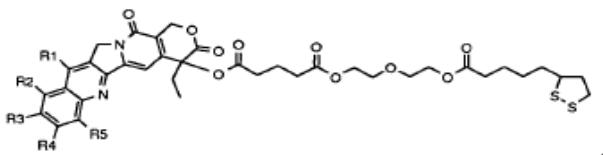
Fórmula XXXII



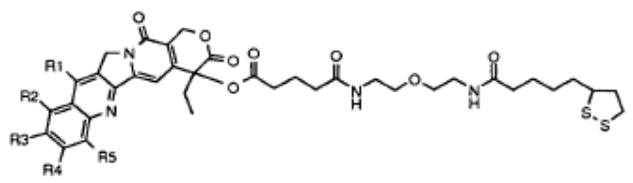
Fórmula XXXIII



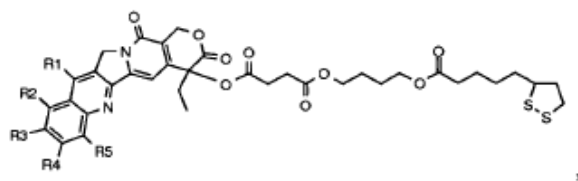
Fórmula XXXIV



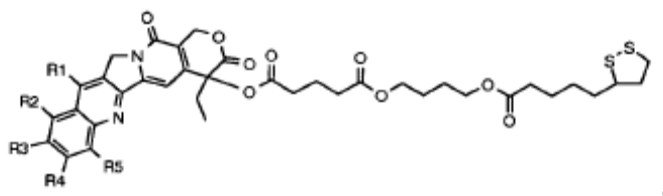
Fórmula XXXV



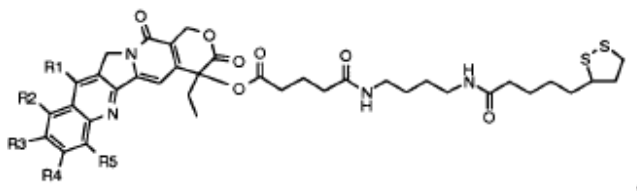
Fórmula XXXVI



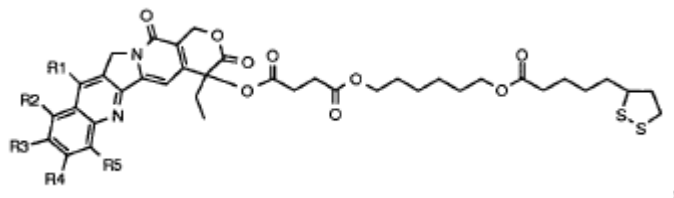
Fórmula XXXVII



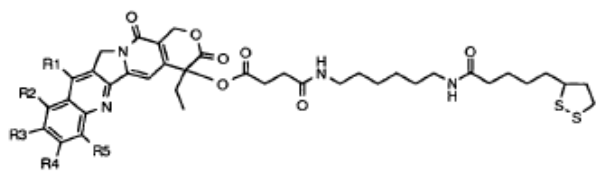
Fórmula XXXVIII



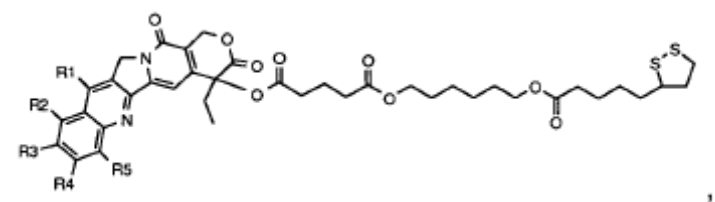
Fórmula XXXIX



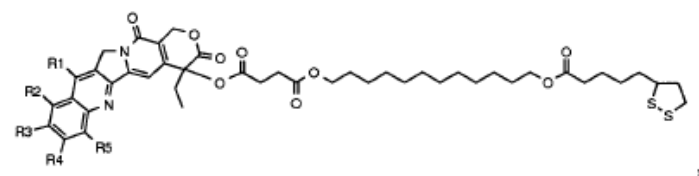
Fórmula XL



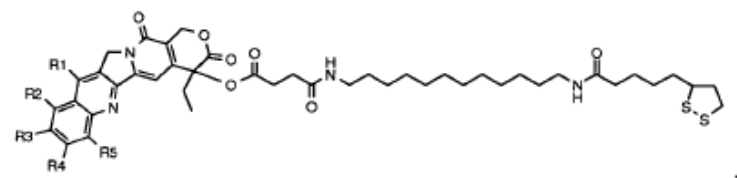
Fórmula XLI



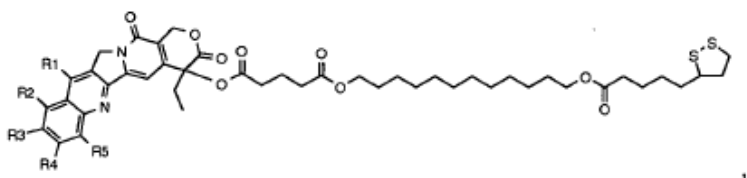
Fórmula XLII



Fórmula XLIII

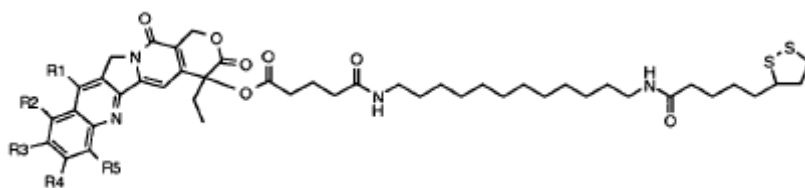


Fórmula XLIV



y

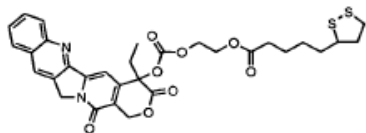
Fórmula XLV



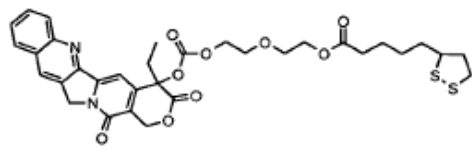
en donde R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y aralquilo, y puede contener opcionalmente un heteroátomo.

La presente invención proporciona además los siguientes compuestos:

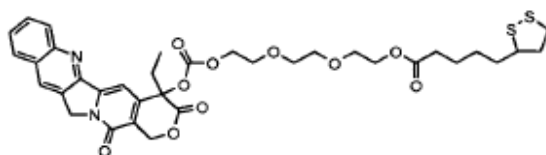
Compuesto 23



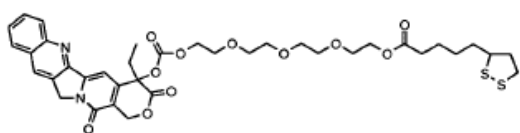
Compuesto 1



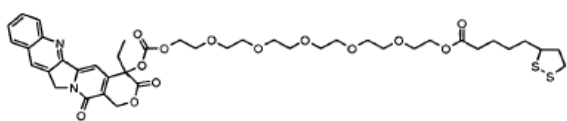
Compuesto 2



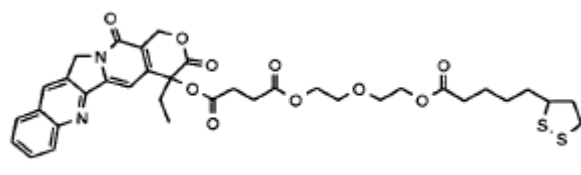
Compuesto 10



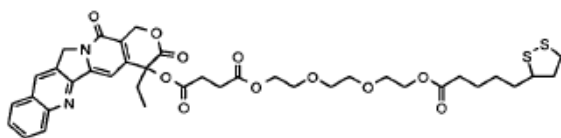
Compuesto 3



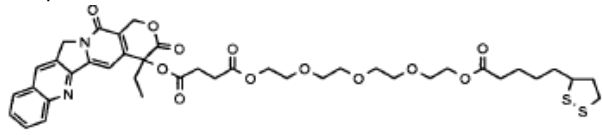
Compuesto 4



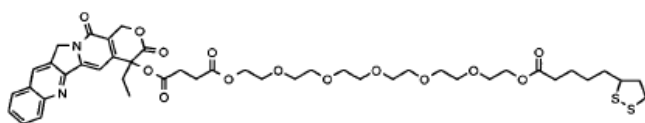
Compuesto 5



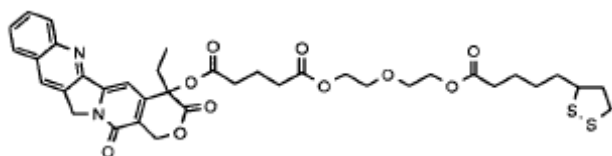
Compuesto 11



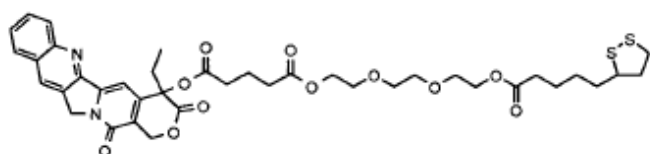
Compuesto 6



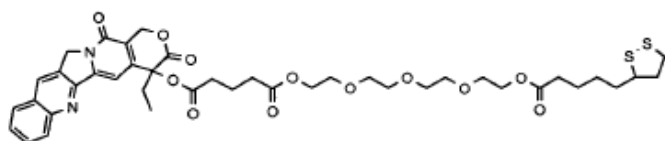
Compuesto 7



Compuesto 8

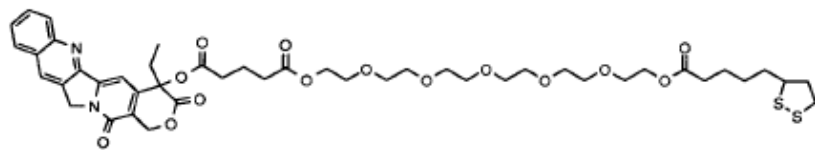


Compuesto 12



Compuesto 9

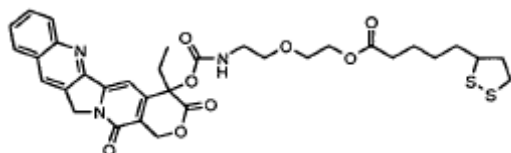
5



Compuesto 13

10

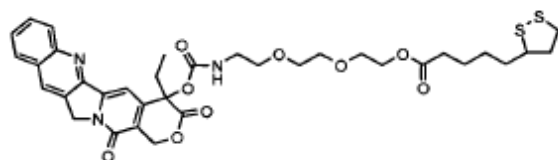
15



Compuesto 14

20

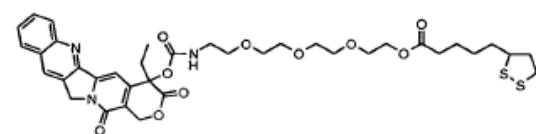
25



Compuesto 15

30

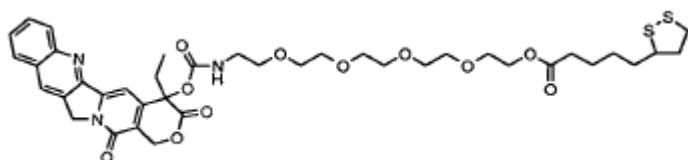
35



Compuesto 16

40

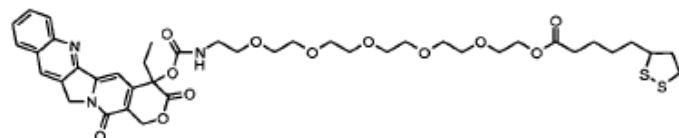
45



Compuesto 17

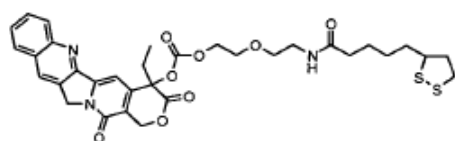
50

55

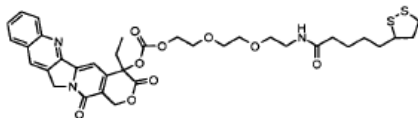


Compuesto 18

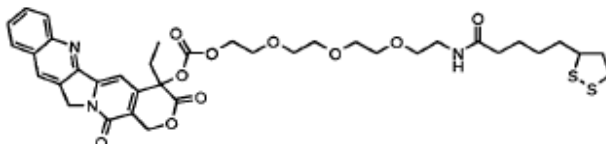
60



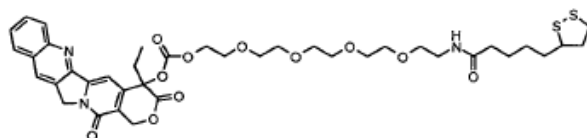
Compuesto 19



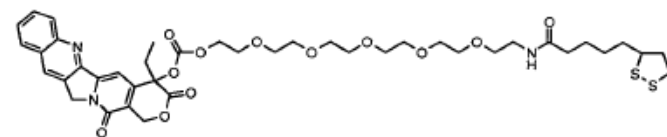
Compuesto 20



Compuesto 21



Compuesto 22



La presente invención proporciona además una nanoesfera, que comprende un compuesto de la presente invención. En una modalidad adicional, la nanoesfera puede comprender además un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: un compuesto hidrófobo múltiple que contiene ácido α -lipoico, α -tocoferol, un derivado de fármaco antiinflamatorio no esteroide (NSAID), y combinaciones de estos.

La presente invención proporciona además un método para tratar cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende: proporcionar una composición que comprende un compuesto de la presente invención; y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición al sujeto para tratar el cáncer.

La presente invención proporciona además un método para tratar cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende: proporcionar una nanoesfera de la presente invención; y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la nanoesfera al sujeto para tratar el cáncer.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende: un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable; y un compuesto de la presente invención.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, que ilustran, a modo de ejemplo, diversas características de las modalidades de la invención.

Breve descripción de las figuras

Las modalidades ilustrativas se ilustran en las figuras mencionadas. Se pretende que las modalidades y figuras descritas en la presente descripción deben considerarse ilustrativas en lugar de restrictivas.

La Figura 1 representa el espectro ^1H del compuesto ALA-TEG-OH de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

La Figura 2 representa el espectro ^{13}C del compuesto ALA-TEG-OH de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

La Figura 3 representa el espectro ^1H del compuesto $\text{ALA}_2(1,12\text{-dodecanodiol})$ de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

La Figura 4 representa el espectro ^{13}C del compuesto $\text{ALA}_2(1,12\text{-dodecanodiol})$ de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

La Figura 5 representa el efecto de las nanoesferas que comprende el Compuesto 10 en solamente en ausencia del Compuesto de acuerdo con una modalidad de la presente invención. Nanoesferas de control preparadas a partir de α -tocoferol solamente en ausencia del Compuesto 10 (Toco); las células se trataron con nanoesferas preparadas a partir de α -tocoferol y Compuesto 10, que contenían 0.1-2.0 μM del Compuesto 10. La barra de error representa $\pm$ S.D. calculado a partir de determinaciones por triplicado.

La Figura 6 representa el efecto de las nanoesferas que comprenden el Compuesto 10 en solamente en ausencia del Compuesto de acuerdo con una modalidad de la presente invención. Nanoesferas de control preparadas a partir de $\text{ALA}_2(1,12\text{-dodecanodiol})$ solamente en ausencia del Compuesto 10 (DD(ALA2)); las células se trataron con nanoesferas preparadas a partir de una mezcla de $\text{ALA}_2(1,12\text{-dodecanodiol})$ y el Compuesto 10, que contenían 0.1-2.0 μM del Compuesto 10. La barra de error representa $\pm$ S.D. calculado a partir de determinaciones por triplicado.

La Figura 7 representa el efecto de las nanoesferas que comprenden el Compuesto 10 y Ibu_2TEG en solamente en ausencia del Compuesto. Células tratadas con nanoesferas preparadas a partir de una mezcla de Ibu_2TEG y el Compuesto 10, que contenían 0.1-2.0 μM del Compuesto 10. Para el experimento de control con nanoesferas preparadas a partir de Ibu_2TEG solamente en ausencia del Compuesto 10, ver la Fig. 8. La barra de error representa $\pm$ S.D. calculado a partir de determinaciones por triplicado.

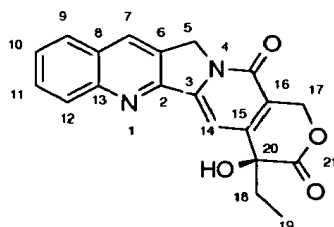
La Figura 8 representa el efecto de las nanoesferas que contienen Ibu_2TEG en la viabilidad de la célula de glioma. Células tratadas con nanoesferas preparadas a partir de Ibu_2TEG solamente que contenían 16-160 μM de Ibu_2TEG . La cantidad de Ibu_2TEG en este experimento es igual a la cantidad de Ibu_2TEG contenida en las nanoesferas preparadas a partir de una mezcla de Ibu_2TEG y el Compuesto 10 (Fig. 7). Por lo tanto, los resultados sirven como un control para el experimento de la Fig. 7 en ausencia del Compuesto 10. La barra de error representa $\pm$ S.D. calculado a partir de determinaciones por triplicado.

Descripción de la invención

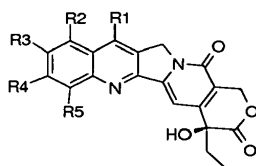
Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan como referencia en su totalidad como si se expusieran completamente. A menos que se especifique de cualquier otra forma, los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por aquellos con experiencia en la técnica a la que pertenece esta invención. Singleton y otros, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 3ra ed., J. Wiley & Sons (Nueva York, NY 2001); y March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 5ta ed., J. Wiley & Sons (Nueva York, NY 2001) proporcionan a una persona con experiencia en la técnica con una guía general para muchos términos usados en la presente solicitud.

Una persona con conocimientos en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, los cuales podrían usarse en la práctica de la presente invención. Ciertamente, la presente invención no se limita de ninguna manera a los métodos y materiales descritos. Para propósitos de la presente invención, se definen a continuación los siguientes términos.

La abreviatura "CPT" como se usa en la presente se refiere a camptotecina {(S)-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano-[3', 4':6, 7]indolizino[1,2-b]quinoleína-3, 14(4H, 12H)-diona}, que se muestra más abajo. El compuesto está comercialmente disponible de numerosas fuentes; por ejemplo, de Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO).



"Análogos de camptotecina" como se usa en la presente se refiere a los compuestos de la Fórmula I:



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 pueden ser cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y grupo aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc).

"Derivado antioxidante de camptotecina" y "derivado de camptotecina antioxidante", como se usa en la presente se refiere a un derivado de camptotecina que contiene un anillo de [1,2]-ditiolano antioxidante.

"Derivado antioxidante de un análogo de camptotecina" y "derivado análogo de camptotecina antioxidante" como se usa en la presente se refiere a un derivado de un análogo de camptotecina que contiene un anillo de [1,2]-ditiolano antioxidante.

"Nanoesfera de camptotecina" "profármaco nanoesfera de camptotecina" como se usa en la presente se refiere a una nanoesfera que comprende un derivado antioxidante de camptotecina o un derivado antioxidante de un análogo de camptotecina. La nanoesfera puede comprender además un compuesto hidrófobo múltiple que contiene ácido α -lipoico, α -tocoferol, un derivado de fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), o combinaciones de estos.

"Cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitarse a, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer del tracto urinario, cáncer de tiroides, cáncer renal, carcinoma, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer cerebral; que incluyen, pero sin limitarse a, gliomas, glioblastomas, glioblastoma multiforme (GBM), oligodendrogliomas, tumores neuroectodérmicos primitivos, astrocitomas de grado bajo, medio y alto, ependimomas (por ejemplo, ependimoma mixopapilar, ependimoma papilar, subependimoma, ependimoma anaplásico), oligodendrogliomas, meduloblastomas, meningiomas, carcinomas de la pituitaria, neuroblastomas, y craneofaringiomas.

"Mamífero" como se usa en la presente se refiere a cualquier miembro de la clase de los mamíferos, incluyendo, sin limitación, los humanos y los primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y monos, los animales de granja como vacas, ovejas, cerdos, cabras y caballos; mamíferos domésticos tales como perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores tales como ratones, ratas y cobayas, y similares. El término no denota una edad o sexo particular. Por lo tanto, los sujetos adultos y recién nacidos, así como fetos, ya macho o hembra, se pretende que estén incluidos dentro del alcance de este término.

"Nanoesfera" como se usa en la presente se refiere a una partícula con un tamaño, en al menos una dimensión, entre aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1000 nm; y puede incluir además una nanoemulsión.

"Nano profármaco" se usa intercambiable con "nanoesfera" durante toda la solicitud.

"No esteroideo" como se usa en la presente distingue los fármacos antiinflamatorios de los esteroides, que tienen una acción antiinflamatoria similar.

"Derivado NSAID" como se usa en la presente se refiere a un compuesto en el cual al menos una molécula de NSAID se acopla a un poliol; por ejemplo, a través de la esterificación.

"Poliol" como se usa en la presente se refiere a un compuesto que contiene al menos dos grupos hidroxilo esterificables libres.

"Agente terapéutico" como se usa en la presente se refiere a cualquier sustancia usada interna o externamente como una medicina para el tratamiento, cura, prevención, desaceleración, o disminución de una enfermedad o trastorno, aun si el tratamiento, cura, prevención, desaceleración, o disminución de una enfermedad o trastorno es, en última instancia, no exitoso.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente se refiere a una cantidad que es capaz de lograr resultados beneficiosos en un paciente con una afección o una enfermedad en la que se solicita tratamiento. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada sobre una base individual y se basará, al menos en parte, en

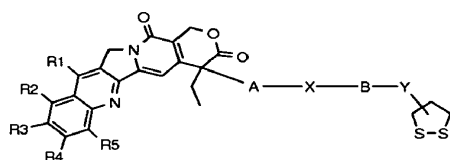
la consideración de las características fisiológicas del mamífero, el tipo de sistema de entrega o técnica terapéutica utilizada y el tiempo de administración en relación con la progresión de la enfermedad.

"Tratamiento" y "tratar," como se usa en la presente descripción se refiere al tratamiento terapéutico y profiláctico o medidas preventivas, en donde el objetivo es prevenir, disminuir la velocidad y/o aliviar la enfermedad o condición de enfermedad, incluso si el tratamiento en última instancia, no tiene éxito.

La presente invención proporciona derivados antioxidantes de camptotecina y derivados antioxidantes de análogos de camptotecina. Estos derivados son útiles para el tratamiento de varios tipos de cáncer. Además, la presente invención proporciona nanoesferas antineoplásicas antioxidantes que comprenden los derivados antioxidantes de camptotecina o derivados antioxidantes de análogos de camptotecina y métodos para preparar las nanoesferas antineoplásicas antioxidantes. Estas nanoesferas pueden funcionar como profármacos.

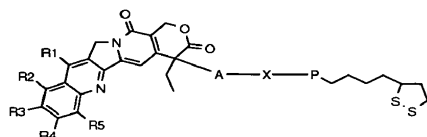
En una modalidad, los profármacos de nanoesferas de camptotecina son capaces de liberar camptotecina o un análogo de camptotecina por un período de tiempo prolongado. En otra modalidad, los profármacos de nanoesferas de camptotecina son capaces de servir como un vehículo para el suministro de los productos farmacéuticos adicionales.

En una modalidad, un derivado antioxidante de camptotecina y/o un derivado antioxidante de un análogo de camptotecina pueden representarse por la Fórmula II:



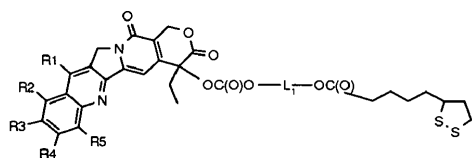
en donde A y B son independientemente seleccionados del grupo que consiste en -OC(O)-, -OC(O)O-, y -OC(O)N(R)-, en donde R es un átomo de hidrógeno, o una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida y puede contener heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.); en donde X y Y son cada uno un enlazador que pueden ser una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida y puede contener heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.); y en donde R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y grupo aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc).

En un aspecto, un derivado antioxidante de camptotecina y/o derivado antioxidante de un análogo de camptotecina se prepara por la conjugación de una camptotecina o un análogo de camptotecina y un ácido α-lipoico y se representa por la Fórmula III:



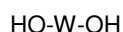
en donde A se selecciona del grupo que consiste en -OC(O)-, -OC(O)O-, y -OC(O)N(R)-, en donde R es un átomo de hidrógeno, o una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida y puede contener heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.); en donde P se selecciona del grupo que consiste en -OC(O)-, y -N(R)C(O)-, en donde R es un átomo de hidrógeno, o una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida y puede contener heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.); en donde X es un enlazador que pueden ser una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida y puede contener heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.); y en donde R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc).

En una modalidad, un derivado antioxidante de camptotecina y/o derivado antioxidante de un análogo de camptotecina se prepara por la conjugación de camptotecina o un análogo de camptotecina y ácido α-lipoico a través de un diol y se representa por la Fórmula IV:



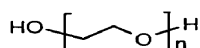
en donde L_1 puede ser una porción formada por esterificación de dos grupos hidroxil esterificables libres en un diol; y en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 pueden ser cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc.).

En varias modalidades, los dioles que son útiles en la presente invención pueden representarse por la siguiente fórmula:

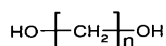


en donde W puede ser un grupo hidrocarburo; por ejemplo, un grupo alquilo, arilo, cicloalifático o aralquilo; y puede ser saturado o insaturado. W puede contener además heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.).

Otros ejemplos de dioles que son útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a los comercialmente disponibles como sigue:

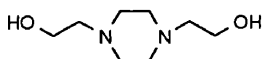


en donde n es un entero entre 1 y 100.

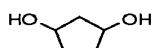


en donde n es un entero entre 2 y 12.

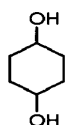
1,4-Bis(2-hidroxietil)-piperazina



1,3-Ciclopentanodiol

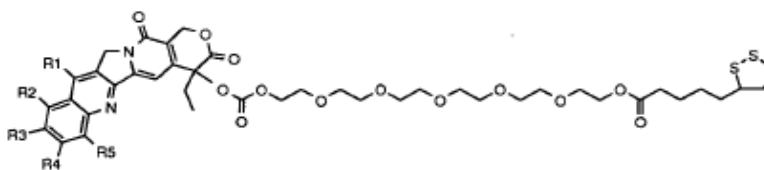


1,4-ciclohexanodiol

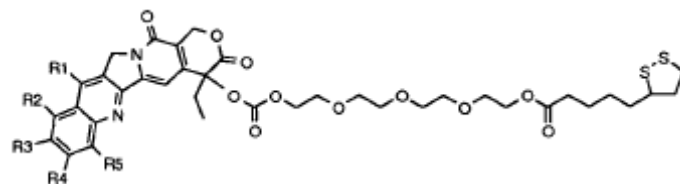


Los ejemplos de derivados de antioxidantes particularmente útiles de derivados antioxidantes de camptotecina y/o derivados antioxidantes de análogos de camptotecina de esta modalidad se representan por las siguientes fórmulas:

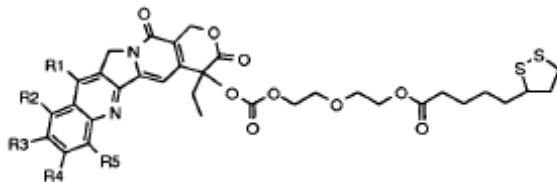
Fórmula V



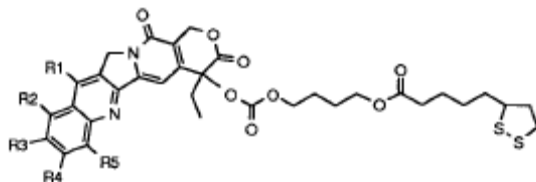
Fórmula VI



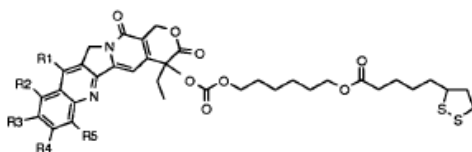
Fórmula VII



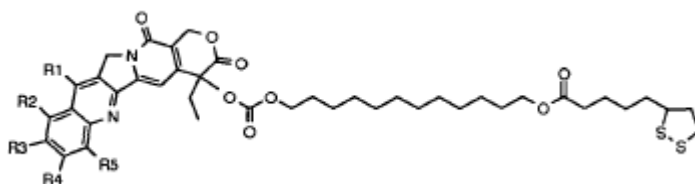
Fórmula VIII



Fórmula IX



Fórmula X

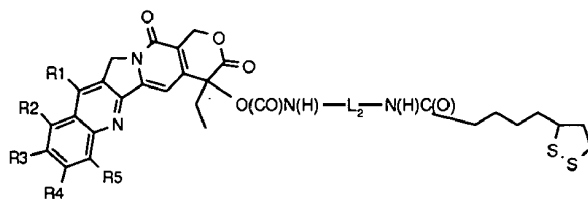


en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 pueden ser cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc).

Un compuesto ilustrativo y su síntesis se muestran más abajo.

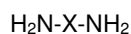


En una modalidad, un derivado antioxidante de una camptotecina y/o derivado antioxidante de un análogo de camptotecina se prepara por la conjugación de camptotecina o un análogo de camptotecina y un ácido α -lipoico a través de una diamina y se representa por Fórmula XI:



en donde L_2 puede ser una porción formada usando una diamina como el enlazador en el proceso para producir el derivado antioxidante de camptotecina o el derivado análogo antioxidante de camptotecina; y en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 pueden ser cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc).

En una modalidad, las diaminas que son útiles en la presente invención puede representarse por la siguiente fórmula:



en donde X puede ser un grupo hidrocarburo; por ejemplo, un grupo alquilo, arilo, cicloalifático o aralquilo; y puede ser saturado o insaturado. X puede contener además heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.).

En otras modalidades, las diaminas que son útiles en los presentes compuestos de la invención incluyen, pero sin limitarse a los comercialmente disponibles como sigue:



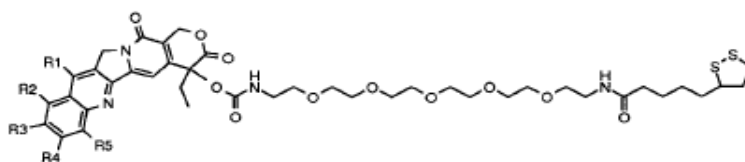
en donde n es un entero entre 1 y 100.



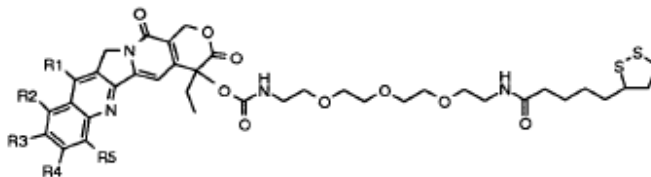
en donde n es un entero entre 2 y 12.

Ejemplos de derivados de antioxidantes particularmente útiles de derivados antioxidantes de camptotecina y/o derivados antioxidantes de análogos de camptotecina de esta modalidad se representan por las siguientes fórmulas:

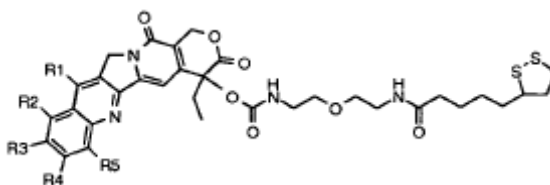
Fórmula XII



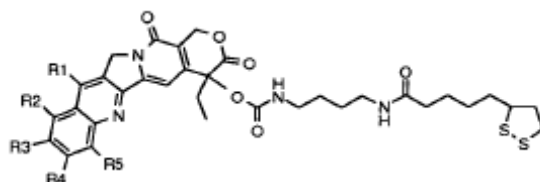
Fórmula XIII



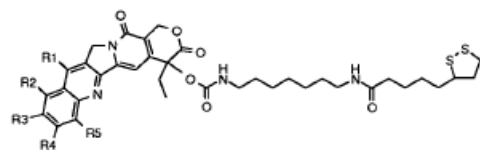
Fórmula XIV



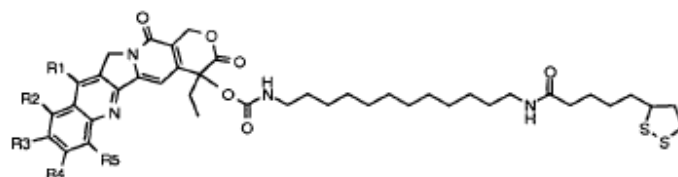
Fórmula XV



Fórmula XVI



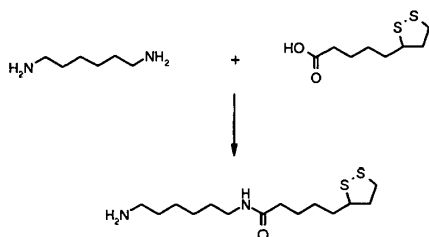
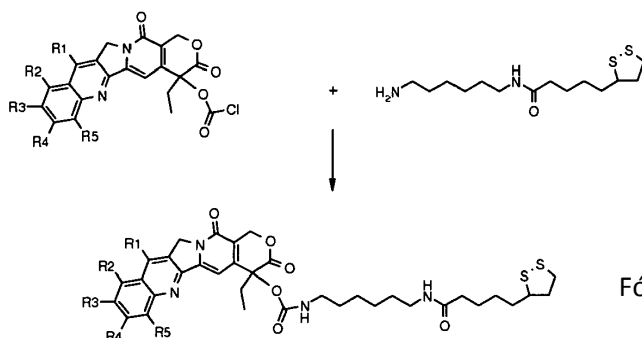
Fórmula XVII



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ pueden ser cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc).

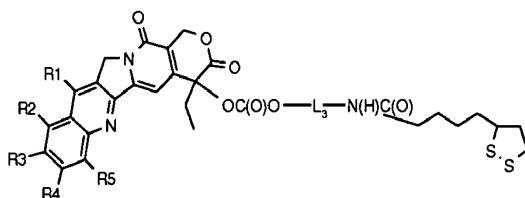
Un compuesto ilustrativo y su síntesis se muestran más abajo.

A

**B**

Fórmula XLVII

En una modalidad, un derivado antioxidante de camptotecina y/o derivado antioxidante de un análogo de camptotecina se prepara por la conjugación de camptotecina o un análogo de camptotecina y un ácido α-lipoico a través de un aminoalcohol y se representa por la Fórmula XVIII:



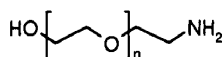
en donde L_3 puede ser una porción formada usando un aminoalcohol como el enlazador en el proceso para producir el derivado antioxidante de camptotecina o el derivado análogo antioxidante de camptotecina; y en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 pueden ser cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc.).

Los aminoalcoholes que son útiles en la presente invención pueden representarse por la siguiente fórmula:

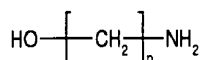


en donde Y puede ser un grupo hidrocarburo; por ejemplo, un grupo alquilo, arilo, cicloalifático o aralquilo; y puede ser saturado o insaturado. Y puede contener además heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.).

Los ejemplos de aminoalcoholes que son útiles en los presentes compuestos inventivos incluyen, pero sin limitarse a los comercialmente disponibles como sigue:



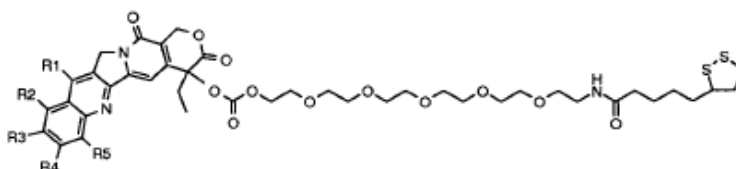
en donde n es un entero entre 1 y 100.



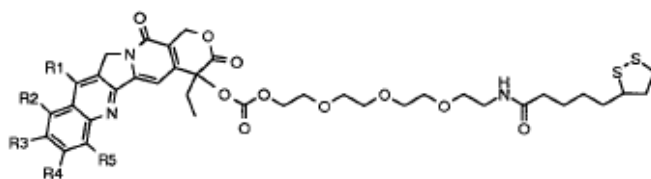
en donde n es un entero entre 2 y 12.

Ejemplos de derivados de antioxidantes particularmente útiles de derivados antioxidantes de camptotecina y/o derivados antioxidantes de análogos de camptotecina de esta modalidad se representan por las siguientes fórmulas:

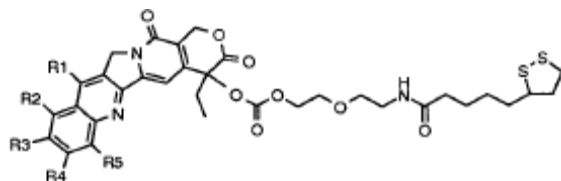
Fórmula XIX



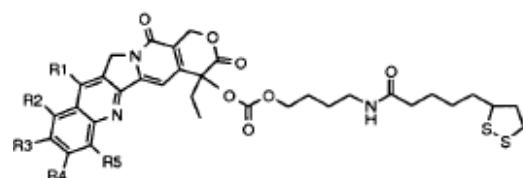
Fórmula XX



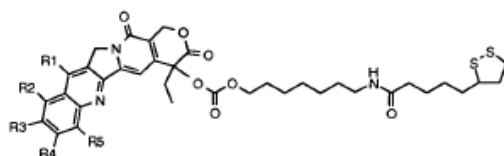
Fórmula XXI



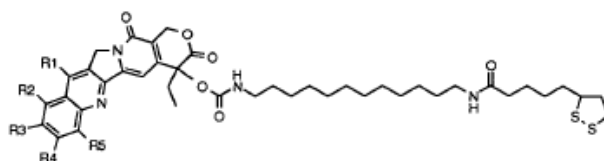
Fórmula XXII



Fórmula XXIII



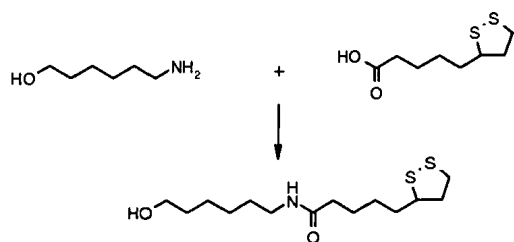
Fórmula XXIV



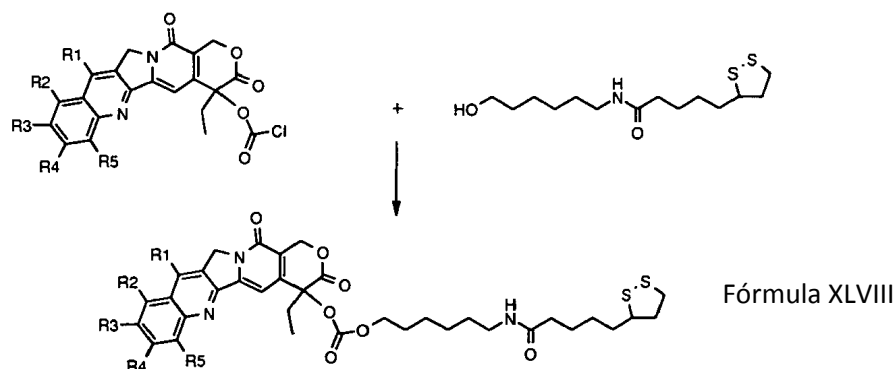
en donde R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ pueden ser cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc).

Un compuesto ilustrativo y su síntesis se muestran más abajo.

A

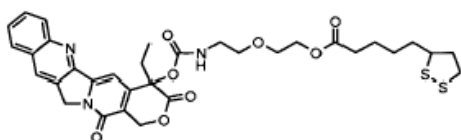


B

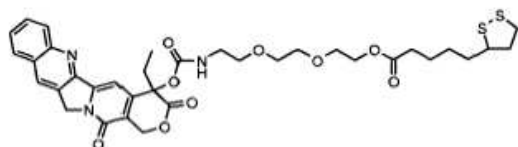


Las modalidades adicionales de la presente invención proporcionan los siguientes compuestos:

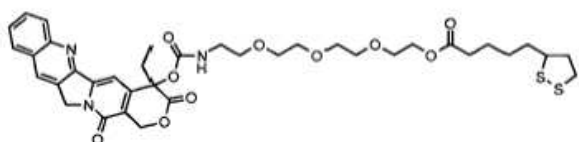
Compuesto 13



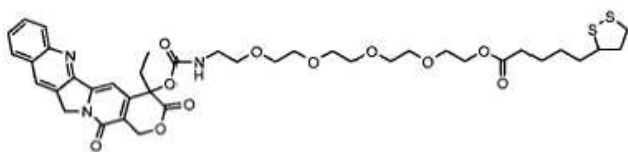
Compuesto 14



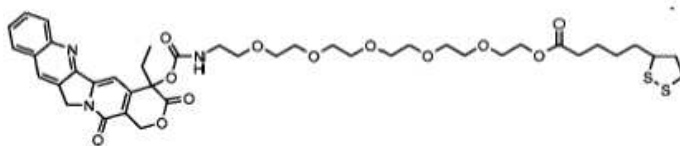
Compuesto 15



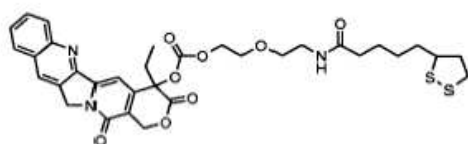
Compuesto 16



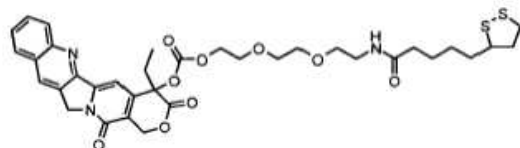
Compuesto 17



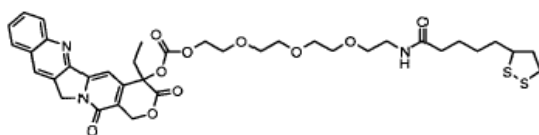
Compuesto 18



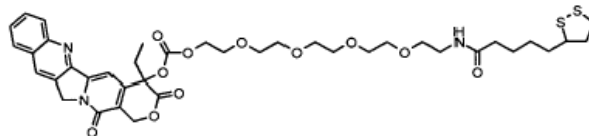
Compuesto 19



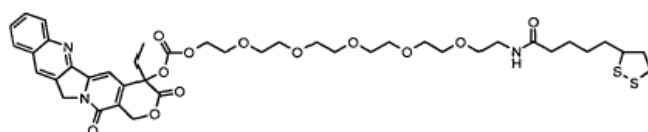
Compuesto 20



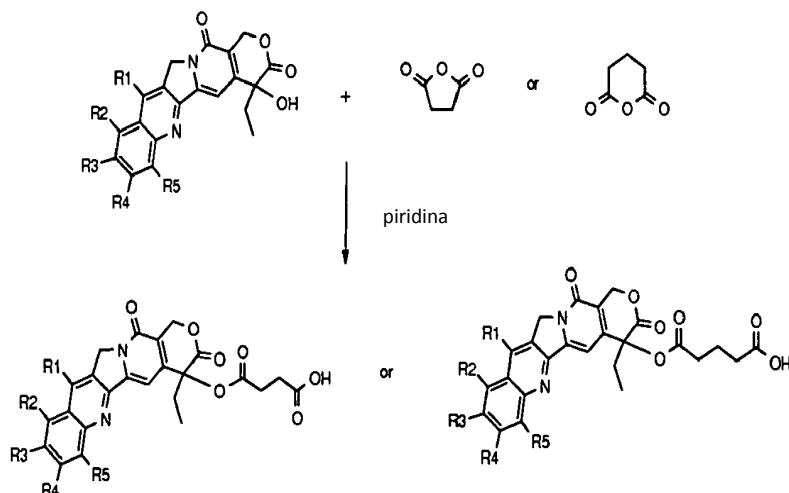
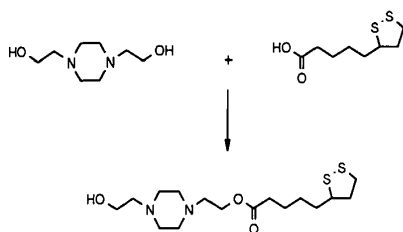
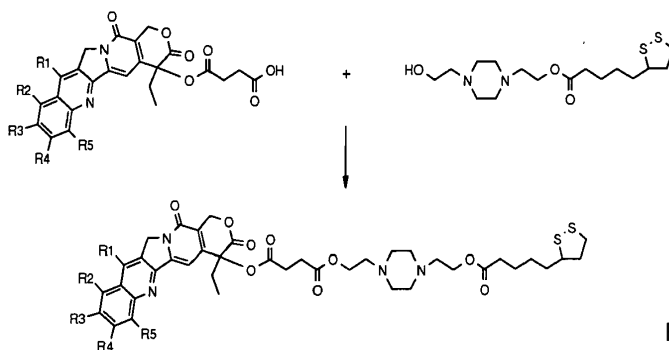
Compuesto 21



Compuesto 22



En un aspecto, los análogos de camptotecina se modifican por la reacción con anhídrido succínico o anhídrido glutárico y un derivado antioxidante de camptotecina y/o derivado antioxidante de un análogo de camptotecina se prepara por la conjugación de un ácido α -lipoico y la camptotecina o análogo de camptotecina modificados. Un compuesto ilustrativo y su síntesis se muestran más abajo.

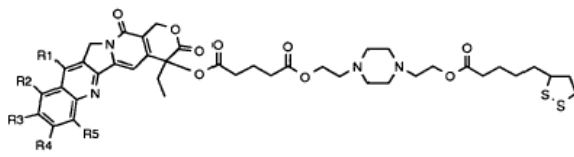
A**B****C**

Fórmula XXV

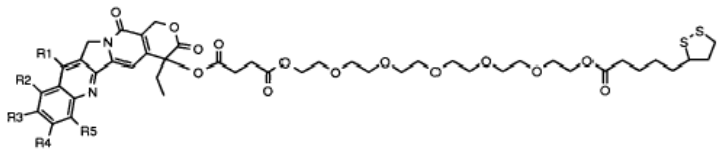
en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 pueden ser cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y grupo aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (*por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc).

Los ejemplos adicionales de derivados antioxidantes de camptotecina particularmente útiles y/o derivados antioxidantes de análogos de camptotecina se representan por las siguientes fórmulas:

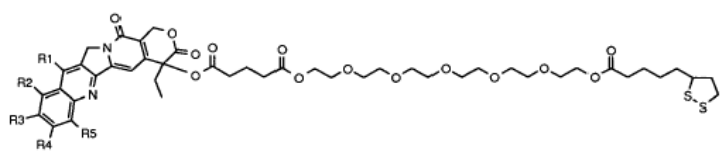
Fórmula XXVI



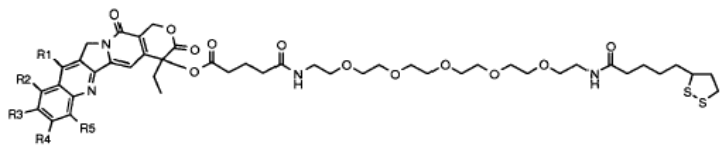
Fórmula XXVII



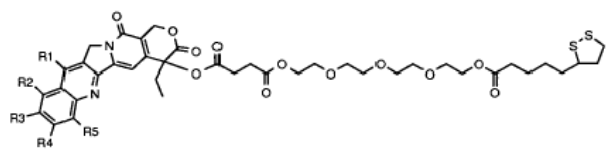
Fórmula XXVIII



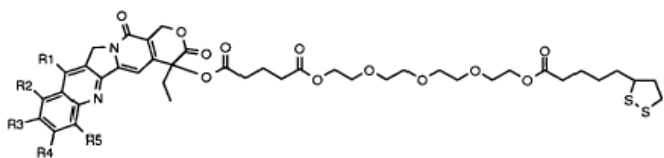
Fórmula XXIX



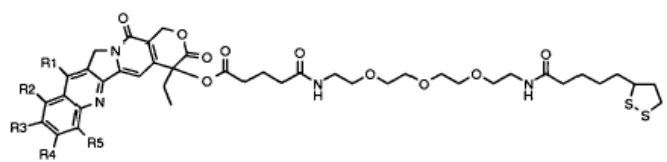
Fórmula XXX



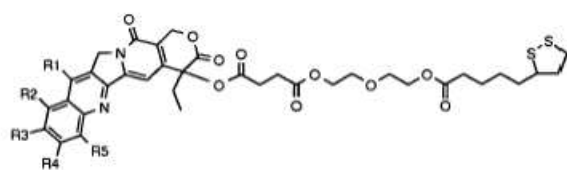
Fórmula XXXI



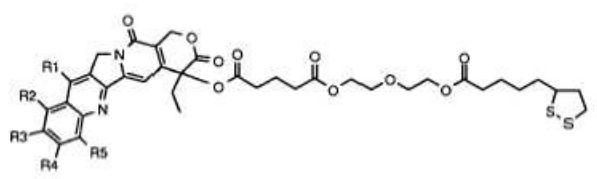
Fórmula XXXII



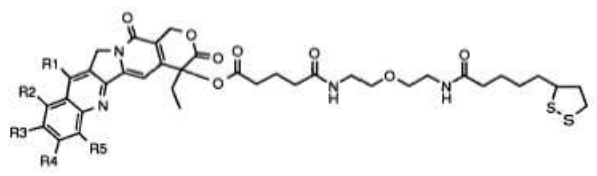
Fórmula XXXIII



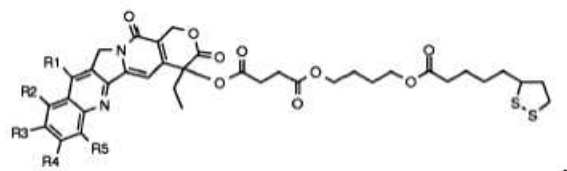
Fórmula XXXIV



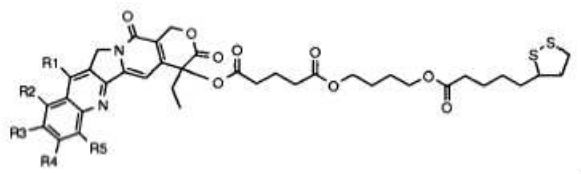
Fórmula XXXV



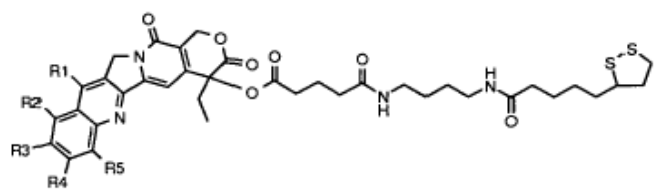
Fórmula XXVI



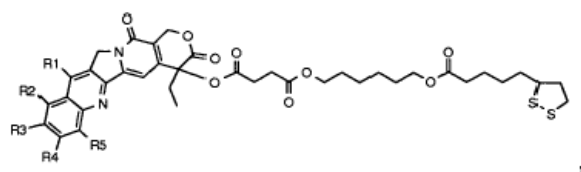
Fórmula XXXVII



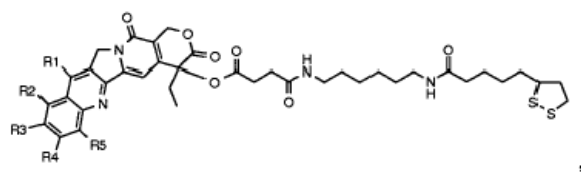
Fórmula XXXVIII



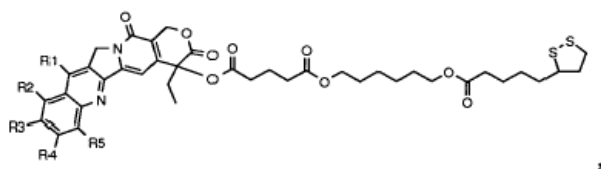
Fórmula XXXIX



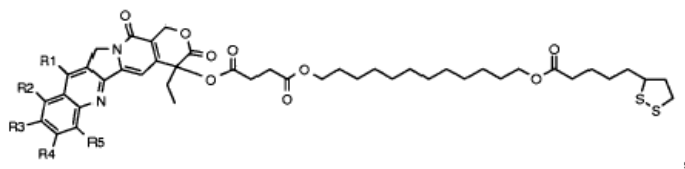
Fórmula XL



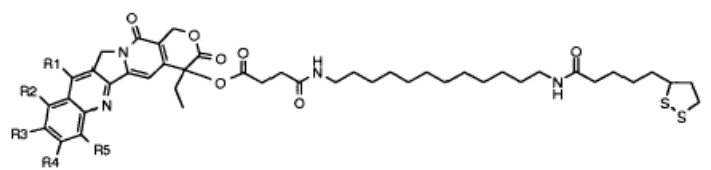
Fórmula XLI



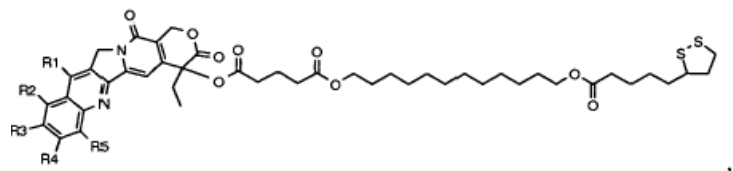
Fórmula XLII



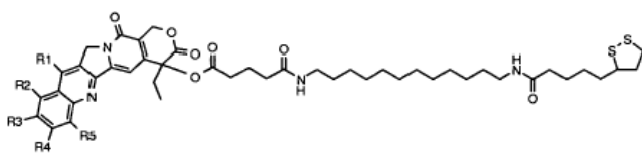
Fórmula XLIII



Fórmula XLIV

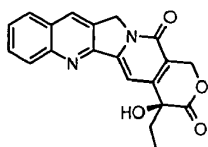


Fórmula XLV



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ pueden ser cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo, arilo, cicloalifático, y aralquilo, puede ser saturado o insaturado, y puede contener heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, halógenos, etc).

En una modalidad particular, cada uno de R₁ a R₅ de las formulas y/o compuestos descritos anteriormente es H, y se muestran más abajo:



Un esquema general para la síntesis de los derivados antioxidantes de camptotecina y derivados antioxidantes del análogo de camptotecina y la preparación de las nanoesferas antineoplásicas antioxidantes se describen en los ejemplos siguientes. El procedimiento sintético es simple y versátil y conduce a la síntesis de los derivados antioxidantes de camptotecina y derivados antioxidantes de los análogos de camptotecina que varían en tamaño e hidrofobicidad

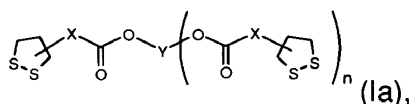
La presente invención proporciona además métodos para tratar el cáncer. En una modalidad, los derivados antioxidantes de la camptotecina y los derivados de análogos de camptotecina antioxidantes se usan para el tratamiento de cáncer. El método comprende proporcionar una composición farmacéutica que comprende un derivado de camptotecina antioxidante o un derivado análogo de camptotecina antioxidante de la presente invención, y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica a un sujeto que lo necesita. En una modalidad adicional, la composición farmacéutica comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad particular, los derivados antioxidantes de la camptotecina y los derivados antioxidantes de análogos de camptotecina se usan para tratar un tumor cerebral. El método comprende proporcionar una composición farmacéutica que comprende un derivado antioxidante de camptotecina o un derivado antioxidante de análogos de camptotecina de la presente invención, y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica a un sujeto que necesita tratamiento para un tumor cerebral.

Las modalidades adicionales de la presente invención proporcionan métodos para preparar los profármacos de nanoesferas de camptotecina a partir de los derivados antioxidantes de camptotecina y derivados antioxidantes de análogos de camptotecina.

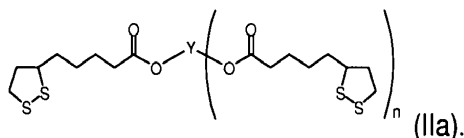
En una modalidad, los derivados antioxidantes de camptotecina y derivados antioxidantes de análogos de camptotecina se preparan en nanopartículas antineoplásicas antioxidantes (por ejemplo, nanoesferas) mediante el mezclado con otros compuesto hidrófobos que contienen antioxidantes de ácido α-lipoico. Estos compuestos se describen en solicitud provisional de los Estados Unidos con núm. de serie 61/018,749, presentada el 3 de enero de 2008, y la Publicación de la solicitud internacional núm. WO 2009/086547, presentada el 30 de diciembre de 2008, las que se incorporan como referencia en su totalidad como si se expusieran completamente. Los ejemplos de estos compuestos hidrófobos que contienen ácido α-lipoico antioxidantes incluyen, pero sin limitarse a los siguientes:

Compuestos hidrófobos antioxidantes que contienen ácido α-lipoico representados por la Fórmula la

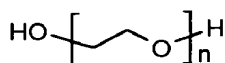


en donde X puede seleccionarse del grupo que consiste en una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida, y puede contener opcionalmente un heteroátomo; Y puede seleccionarse del grupo que consiste en un alquilo ramificado y no ramificado, alqueno ramificado y no ramificado, alquino ramificado y no ramificado, alquilo ramificado y no ramificado que contiene un heteroátomo, alqueno ramificado y no ramificado que contiene heteroátomo, alquino ramificado y no ramificado que contiene heteroátomo, arilo, grupo cíclico alifático, cíclico aromático, heterocíclico y heretocíclico aromático; y n puede ser un entero de al menos uno. En modalidades particulares, n puede ser un entero a partir de 1 hasta 4; y X puede ser una cadena no sustituida, no ramificada de 1 hasta 6 átomos de carbono.

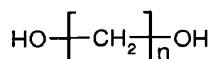
En una modalidad, la porción ditiolano en la Fórmula la puede ser un ácido α -lipoico y está representado por la Fórmula IIa:



En varias modalidades, y puede ser una porción formada por esterificación de los grupos hidroxilo de un poliol. En varias modalidades, el poliol puede seleccionarse del grupo que consiste en

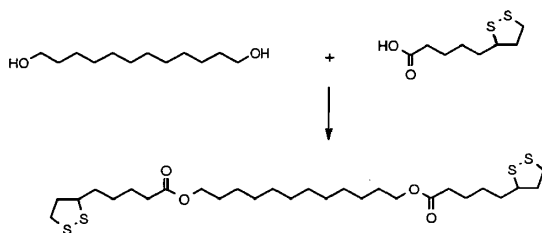


en donde n es un entero entre 1 y 4 y



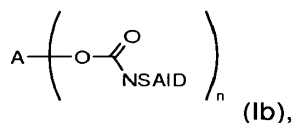
en donde n es un entero entre 3 y 16.

Un ejemplo de un compuesto hidrofóbico que contiene múltiples ácidos α -lipoicos, particularmente útiles, está representado como a continuación:



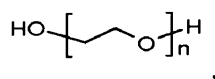
En otra modalidad, los derivados antioxidantes de camptotecina y derivados antioxidantes de análogos de camptotecina se preparan en nanopartículas (por ejemplo, nanoesferas) mediante el mezclado con un derivado de fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID) descrito en la solicitud internacional núm. PCT/US09/39956, presentada el 8 de abril de 2009, la que se incorpora como referencia en su totalidad como se expone. Los ejemplos de estos derivados de NSAID incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes:

Derivados NSAID de la Fórmula Ib:



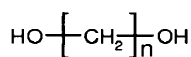
en donde el A puede seleccionarse del grupo que consiste en alquilos ramificados y no ramificados, alquenos ramificados y no ramificados, alquinos ramificados y no ramificados, alquilos ramificados y no ramificados que contienen heteroátomos, alquenos ramificados y no ramificados que contienen heteroátomos, alquinos ramificados y no ramificados que contienen heteroátomos, arilos, y grupos cíclicos alifáticos, cíclicos aromáticos, heterocíclicos, y heterocíclicos aromáticos; y n puede ser un entero de al menos 2.

En varias modalidades, A puede ser una porción que está formada por esterificación de al menos dos grupos hidroxilos libres esterificables en un poliol. En una modalidad, el poliol puede ser



en donde n en el poliol puede ser un entero entre 1

y 6. En otra modalidad, el poliol puede ser

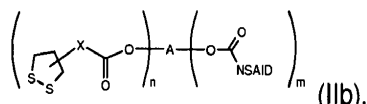


en donde n en el poliol puede ser un entero entre 3 y 16.

En otras modalidades, A puede formarse a partir de la esterificación de un poliol seleccionado del grupo que consiste en un glicol etileno, glicol dietileno, glicol trietileno, glicol tetraetileno, glicol pentaetileno, glicol hexaetileno, 1,3-propanodiol, y 1,4-butanodiol.

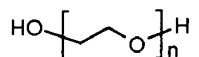
En varias modalidades, el NSAID puede seleccionarse del grupo que consiste en aspirina, ibuprofeno, flurbiprofén, cetoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, ketorolaco, tolmetina, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, ácido meclofenámico, ácido niflúmico, sulindaco, sulfuro de sulindaco y combinaciones de estos.

Derivados NSAID de la Fórmula IIb

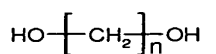


en donde X puede seleccionarse del grupo que consiste en una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida y puede contener opcionalmente un heteroátomo; A puede seleccionarse del grupo que consiste en alquilos ramificados y no ramificados, alquenos ramificados y no ramificados, alquinos ramificados y no ramificados, alquilos ramificados y no ramificados que contienen heteroátomos, alquenos ramificados y no ramificados que contienen heteroátomos, alquinos ramificados y no ramificados que contienen heteroátomos, arilos, y grupos cíclicos alifáticos, cíclicos aromáticos, heterocíclicos, y heterocíclicos aromáticos; n puede ser un entero de al menos 1; y m puede ser un entero de al menos 1.

En varias modalidades, A puede ser una porción que se forma por esterificación de al menos dos grupos hidroxilos libres esterificables en un poliol. En modalidades particulares, el poliol puede ser



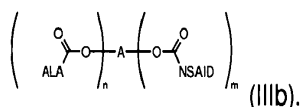
en donde n en el poliol puede ser un entero entre 1 y 6, o



en donde n en el poliol puede ser un entero entre 3 y 16.

En varias modalidades, el NSAID puede seleccionarse del grupo que consiste en aspirina, ibuprofeno, flurbiprofén, cetoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, ketorolaco, tolmetina, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, ácido meclofenámico, ácido niflúmico, sulindaco, sulfuro de sulindaco y combinaciones de estos.

En una modalidad, la porción ditiolano puede ser un ácido α -lipoico ("ALA") y se representa por la Fórmula IIIb:



En otra modalidad, los derivados antioxidantes de camptotecina y derivados antioxidantes de análogos de camptotecina se preparan en nanopartículas mediante el mezclado con un compuesto hidrófobo que contiene ácido α -lipoico antioxidante y un derivado de fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID) descrito en solicitud provisional de los Estados Unidos serie núm. 61/018,749, presentada el 3 de enero de 2008, y la publicación de la solicitud internacional núm. WO 2009/086547, presentada el 30 de diciembre de 2008, y en la solicitud internacional núm. PCT/US09/39956, presentada el 8 de abril de 2009, respectivamente, las que se incorporan como referencia en su totalidad como si se expusieran completamente.

En una modalidad adicional, el α -tocoferol se adiciona además a la mezcla para la formación de nanopartículas y nanoesferas de camptotecina de la presente invención. Su adición puede proporcionar estabilidad adicional a las nanopartículas y nanoesferas de la presente invención.

Las nanoesferas de camptotecina descritas anteriormente pueden usarse para tratar el cáncer. Pueden funcionar como profármacos como se discutió anteriormente. El método comprende proporcionar una composición que comprende una nanoesfera de camptotecina de la presente invención, y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición a un sujeto que lo necesita.

En una modalidad particular, las nanoesferas de camptotecina se usan para tratar un tumor cerebral. El método comprende proporcionar una composición que comprende una nanoesfera de camptotecina, y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición a un sujeto que necesita tratamiento para un tumor cerebral.

En otra modalidad, las nanoesferas de camptotecina pueden ser usadas como un portador de un agente terapéutico adicional. En una modalidad, el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico que es útil para el tratamiento del cáncer. En consecuencia, una modalidad provee una composición que comprende una nanoesfera de camptotecina de la presente invención y un agente terapéutico adicional.

En una modalidad, la presente invención proporciona un método para incrementar la citotoxicidad de un fármaco antineoplásico para el tratamiento de un trastorno de proliferación anormal de células. El método comprende proporcionar una composición que comprende a nanoesferas de camptotecina de la presente invención; y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición y un fármaco antineoplásico a un sujeto que necesita del tratamiento, para incrementar la citotoxicidad del fármaco antineoplásico.

En varias modalidades, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de derivados antioxidantes de camptotecina y/o derivados antioxidantes de análogos de camptotecina, o los profármacos de camptotecina en nanoesferas. "Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y deseable, y que incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para el uso farmacéutico humano. Tales excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semi-sólidos, o, en el caso de una composición en aerosol, gaseosos.

En varias modalidades, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar formuladas para administrarse a través de cualquier ruta de administración. "Ruta de administración" puede referirse a cualquier vía de administración conocida en la técnica, que incluyen pero no están limitadas al aerosol, nasal, oral, transmucosal, transdérmica, parenteral, enteral, u ocular. La administración "transdermal" puede lograrse usando una crema tópica o ungüento o por medios de un parche transdermal. "Parenteral" se refiere a la ruta de administración que está generalmente asociada con una inyección, que incluye la intraorbital, infusión, intraarterial, intracapsular, intracardiaca, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intrapulmonar, intraespinal, intraesternal, intratecal, intrauterina, intravenosa, subaracnoidea, subcapsular, subcutánea, transmucosal, o transtraqueal. Por mediante la ruta parenteral,

las composiciones pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones para infusión o para inyección, o como polvos liofilizados. A través de la ruta enteral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de tabletas, cápsulas de gel, tabletas recubiertas de azúcar, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones, microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o vesículas de polímeros que permiten la liberación controlada. Por la

5 via de la ruta parenteral, las composiciones pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones para infusión o para inyección. A través de la ruta tópica, las composiciones farmacéuticas basadas en compuestos de acuerdo a la invención pueden ser formuladas para tratar la piel y las membranas mucosas y están en la forma de ungüentos, cremas, leches, bálsamos, almohadillas impregnadas, soluciones, geles, aerosoles, lociones o suspensiones. Ellos

10 pueden también estar en la forma de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o vesículas de polímeros o parches de polímeros e hidrogeles que permiten la liberación controlada. Estas composiciones de ruta tópica pueden estar tanto en formas anhidras o en formas acuosas dependiendo de la indicación clínica. Mediante la ruta ocular, ellos pueden estar en la forma de gotas oftálmicas.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden también contener cualquier portador farmacéuticamente aceptable. "Portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente se refiere a un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable que está involucrado en llevar o transportar un compuesto de interés a partir de un tejido, órgano, o porción del cuerpo hasta otro tejido, órgano, o porción del cuerpo. Por ejemplo, el portador puede ser un líquido o sólido de relleno, diluyente, excipiente, solvente, o material encapsulante, o una combinación de los mismos. Cada componente del portador debe ser "farmacéuticamente

15 aceptable" en que debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación. Debe ser además adecuado para usar en contacto con cualquier tejido u órgano con el cual puede ponerse en contacto, lo cual significa que no debe portar un riesgo de toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, o cualquier otra complicación que excesivamente pese más que sus beneficios terapéuticos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden además ser encapsuladas, llevadas a tabletas o preparadas en una emulsión de jarabe para la administración oral. Los portadores sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables pueden ser añadidos para incrementar o estabilizar la composición, o para facilitar la preparación de la composición. Los portadores líquidos incluyen jarabes, aceite de maní, aceite de oliva, glicerina, salina, alcoholes y agua. Los portadores sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidratado, terra alba, estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, pectina, acacia, agar o gelatina. El portador puede incluir además un

25 material de liberación sostenida, tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato, solo o con una cera.

Las preparaciones farmacéuticas están hechas siguiendo las técnicas convencionales de farmacia para las formas de tabletas que involucran molienda, mezclado, granulación, y compresión, cuando son necesarias; o molienda, mezclado y llenado para las formas de cápsulas de gelatina dura. Cuando se usa un portador líquido, la preparación

35 estará en forma de jarabe, elixir, emulsión o una suspensión acuosa o no acuosa. Tal formulación líquida puede ser administrada directamente p.o. o llenada dentro de una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden suministrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad terapéuticamente eficaz precisa es aquella cantidad de la composición que producirá los resultados más eficaces en términos de eficacia del tratamiento en un sujeto dado. Esta cantidad variará en dependencia de una variedad de factores, que incluyen pero sin limitarse a, las características del compuesto terapéutico (que incluyen actividad, farmacocinética, farmacodinámica, y biodisponibilidad), la condición fisiológica del sujeto (que incluyen edad, sexo, estadio y tipo de enfermedad, condición física general, capacidad de respuesta a una

40 dosis dada, y tipo de medicación), la naturaleza del portador o portadores farmacéuticamente aceptables, y la ruta de administración. Un experto en las técnicas clínica y farmacológica será capaz de determinar la cantidad terapéuticamente eficaz a través de la rutina de experimentación, por ejemplo, mediante el monitoreo de la respuesta del sujeto a la administración de un compuesto y el ajuste de la dosis en concordancia. Para una guía adicional, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20da. edición, Williams & Wilkins PA, USA) (2000).

Las dosis típicas de una cantidad eficaz de los derivados antioxidantes de camptotecina y/o los derivados antioxidantes de análogos de camptotecinas, o las nanoesferas de profármacos de camptotecina pueden usarse en los rangos recomendados por el fabricante donde se usan compuestos terapéuticos conocidos, y además como se indica por el experto en la técnica por las respuestas *in vitro* o las respuestas en modelos animales. Tales dosis

45 típicamente pueden reducirse hasta aproximadamente un orden de magnitud de concentración o cantidad sin perder la actividad biológica relevante. Así, la dosis real dependerá del juicio del médico, la condición del paciente, y la eficacia del método terapéutico basada, por ejemplo, en la sensibilidad *in vitro* de células primarias cultivadas relevantes o de muestras de tejido histocultivados, tales como biopsias de tumores malignos, o la respuesta observada en los modelos animales apropiados, como están descritos previamente.

La presente invención proporciona además un estuche para tratar el cáncer. El estuche es un montaje de materiales o componentes, que incluyen al menos una de las composiciones inventivas. Así, en algunas modalidades, el estuche contiene una composición que incluye derivados antioxidantes de camptotecina y/o derivados antioxidantes de

60

análogos de camptotecinas, o las nanoesferas de camptotecina de la presente invención como se describió anteriormente.

La naturaleza exacta de los componentes configuradas en el estuche inventivo depende de su finalidad prevista. Por ejemplo, algunas modalidades se configuran con el propósito de tratar el cáncer. En una modalidad, el estuche se configura particularmente con el fin de tratar sujetos mamíferos. En otra modalidad, el estuche se configura para tratar sujetos humanos. En aún otras modalidades, el estuche se configura para aplicaciones veterinarias, para el tratamiento de sujetos tales como, pero sin limitarse a, animales de granja, animales domésticos, y animales de laboratorio.

Las instrucciones para el uso pueden estar incluidas en el estuche. "Instrucciones para el uso" típicamente incluyen una expresión tangible que describe la técnica a ser empleada en el uso de los componentes del estuche para obtener un resultado deseado, tal como para tratar el cáncer. Opcionalmente, el estuche contiene además otros componentes útiles, tales como, diluyentes, amortiguadores, portadores farmacéuticamente aceptables, jeringas, catéteres, aplicadores, herramientas de pipeteado o medición, u otra parafernalia útil como reconocerá fácilmente los expertos en la técnica.

Los materiales o componentes ensamblados en el estuche pueden ser proporcionados al facultativo, almacenado en cualquier manera conveniente y adecuada que preserve su utilidad y operabilidad. Por ejemplo, los componentes pueden estar en forma disuelta, deshidratada o liofilizada; pueden ser proporcionados a temperaturas ambiente, refrigerada o congelada. Los componentes están típicamente contenidos en material(es) de empaque adecuados. Como se emplea en la presente invención, la frase "material de empaquetamiento" se refiere a una o más estructuras usadas para albergar los contenidos del estuche, tales como las composiciones inventivas y similares. El material de empaque es construido por métodos bien conocidos, preferentemente para proporcionar un ambiente estéril, libre de contaminantes. Como es usado en la presente invención, el término "empaque" se refiere a una matriz sólida adecuada o a un material tales como vidrio, plástico, papel, papel de aluminio y los similares, capaces de albergar los componentes individuales del estuche. Así, por ejemplo, un empaque puede ser un frasco de vidrio usado para contener cantidades adecuadas de una composición inventiva que contenga derivados antioxidantes de camptotecina y/o derivados antioxidantes de análogos de camptotecinas, o una composición inventiva que contenga nanoesferas antioxidantes-antineoplásicas. El material de empaque generalmente tiene una etiqueta externa la cual indica el contenido y/o finalidad del estuche y/o de sus componentes.

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar mejor la invención reivindicada y no para deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. En la medida en que se mencionen los materiales específicos, es solamente para propósitos de ilustración y no tiene la intención de limitar la invención. Un experto en la técnica puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de la capacidad inventiva y sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1

Procedimientos Generales y Materiales

A menos que se indique lo contrario, los solventes y químicos se obtuvieron con la más alta pureza de Sigma-Aldrich Chemical Co. (St Louis, MO, USA) y se usaron sin preparación adicional. La purificación cromatográfica de todos los compuestos recién sintetizados se realizó usando gel de sílice (60 Å, 200-400 mesh). Los compuestos se analizaron por cromatografía en placa delgada (TLC): placas de gel de sílice (Merck 60 F254); los compuestos se visualizaron por irritación por tratamiento con una solución de 1.5 g de KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 , y 1.25 mL 10% NaOH en 200 mL de H_2O , seguido por calentamiento suave.

El análisis de HPLC se realizó en un sistema detector Merck-Hitachi analytical LaChrom D-7000 HPLC/UV con columna de fase reversa CAPCELL PAK, Type SG 120 (phenomenex) C_{18} (250/4.6 mm, 5 μm). La composición de la fase móvil (mezcla de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1 % (v/v)) se ajustó para los derivados de camptotecina y ácido α -lipoico, compuestos que contienen múltiples ácidos α -lipoicos y derivados NSAID a fin de proporcionar un tiempo de retención y separación adecuados.

Ejemplo 2

Síntesis de los derivados de camptotecina y ácido α -lipoico A

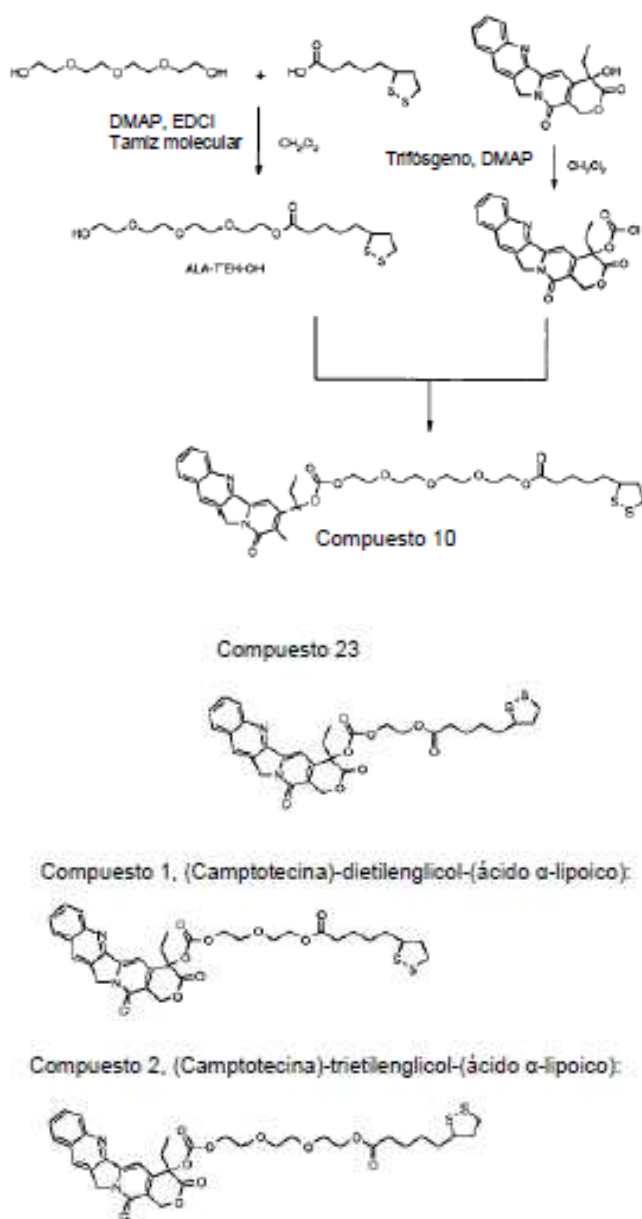
El ácido α -lipoico (ALA, 2.06 g, 10 mmol.) y un compuesto diol (glicol tetraetileno, TEG) (30 mmol) en 50 mL de diclorometano anhidro (DCM) reaccionaron con 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP, 15 mmol) en la presencia de un

tamiz molecular (perlas de 60 Å, 10-20 mesh) por 10 min a temperatura ambiente. Se añadió *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDCI, 2.3 g, 12 mmol) en porciones durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó por 5 h a temperatura ambiente en la oscuridad, se filtró y después se concentró al vacío para reducir el volumen. La mezcla de reacción resultante se purificó usando gel de sílice por carga directa en la columna sin preparación adicional. El solvente se eliminó a presión reducida para dar los productos.

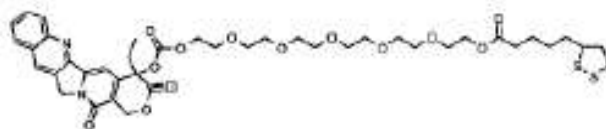
Una suspensión de camptotecina (0.4 mmol), trifosgeno (0.15 mmol), y DMAP (1.3 mmol) en DCM anhidro se agitó por 10 min. Se añadió mono-ALA-TEG (0.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 24h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para reducir el volumen. La mezcla de reacción resultante se purificó usando gel de sílice por carga directa en la columna sin preparación adicional. El solvente se eliminó a presión reducida para dar los productos. El mismo procedimiento se usó para la síntesis de los compuestos **1-3** (Véase Esquema 1).

Esquema 1

Síntesis de los derivados de camptotecina y ácido α -lipoico A



Compuesto 3, (Camptotecina)-hexaetilenglicol-(ácido α -lipoico)



Ejemplo 3

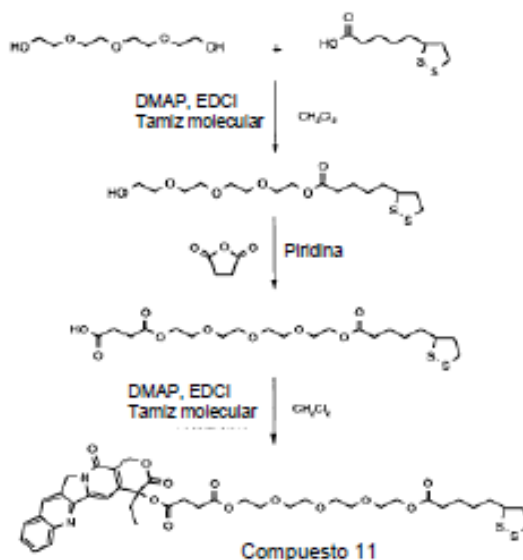
Síntesis de los derivados de camptotecina y ácido α -lipoico B

El mono-ALA-TEG se preparó como se describe en el Ejemplo 1. El mono-ALA-TEG (10 mmol) y el anhídrido succínico (100 mmol) se disolvieron en 100 mL de piridina y la mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para reducir el volumen. La mezcla de reacción resultante se purificó usando gel de sílice por carga directa en la columna sin preparación adicional. El solvente se eliminó a presión reducida para dar los productos.

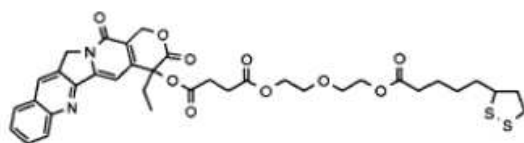
El mono-ALA-TEG-SA (5 mmol) y la camptotecina (5 mmol) en 10 mL de diclorometano anhidro (DCM) reaccionaron con 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP, 10 mmol) en la presencia de un tamiz molecular (perlas de 60 Å, 10-20 mesh) por 10 min a temperatura ambiente. Se añadió *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDCI, 10 mmol) en porciones durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó por 5 h a temperatura ambiente en la oscuridad, se filtró y después se concentró al vacío para reducir el volumen. La mezcla de reacción resultante se purificó usando gel de sílice por carga directa en la columna sin preparación adicional. El solvente se eliminó a presión reducida para dar los productos. El mismo procedimiento se usó para la síntesis de los compuestos **4-6** (Véase Esquema 2).

Esquema 2

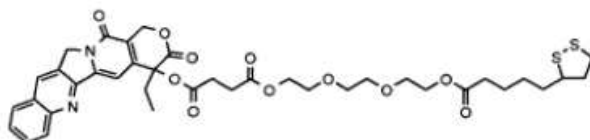
Síntesis de camptotecina y derivados B de ácido α -lipoico



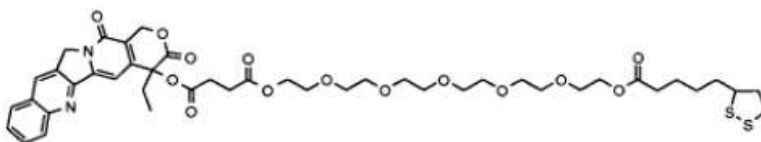
Compuesto 4, (Camptotecina)-dietilenglicol-(ácido α -lipoico):



Compuesto 5, (Camptotecina)-trietilenglicol-(ácido α -lipoico):



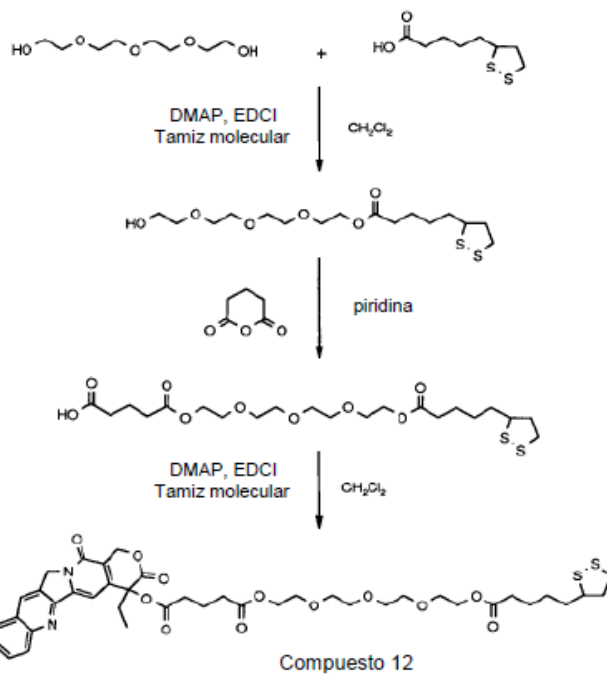
Compuesto 6, (Camptotecina)-hexaetilenglicol-(ácido α -lipoico):



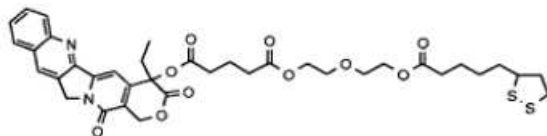
Esquema 3

Síntesis de camptotecina y derivados C de ácido α -lipoico

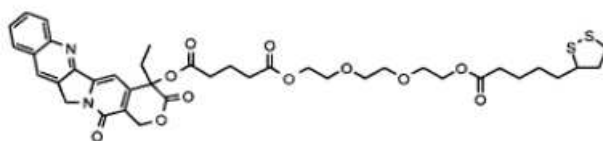
Los derivados C se prepararon como se describe en el Ejemplo 2



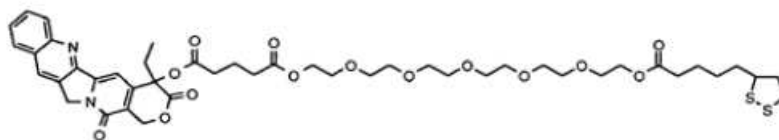
Compuesto 7, (Camptotecina)-dietilenglicol-(ácido α -lipoico):



Compuesto 8, (Camptotecina)-trietilenglicol-(ácido α -lipoico):



Compuesto 9, (Camptotecina)-hexaetilenglicol-(ácido α -lipoico):



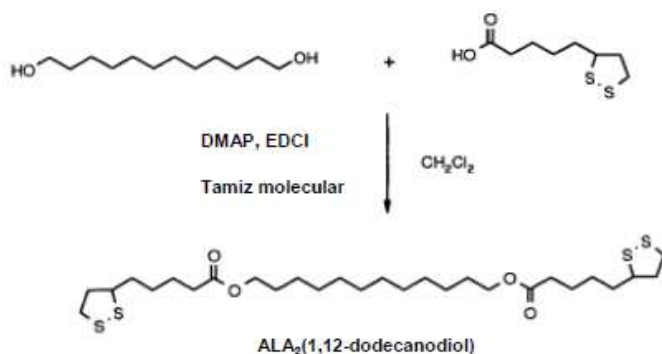
Ejemplo 4

Síntesis del derivado de ácido α -lipoico ALA₂(1,12-dodecanodiol)

Ácido α -lipoico (2.48 g, 12 mmol, 1.2 equiv.) y 1,12-dodecanodiol (10 mmol OH, 1.0 equiv.) en 20 mL de diclorometano anhidro (DCM) reaccionaron con 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP, 1.47 g, 12 mmol, 1.2 equiv.) en presencia de un tamiz molecular (perlas de 60 Å, 10-20 mesh) por 10 min a temperatura ambiente. Se añadió N-(3-Dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida hidrocloreuro (EDCI, 2.3 g, 12 mmol, 1.2 equiv.) en porciones durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente en la oscuridad, se filtró y después se concentró al vacío para reducir el volumen. La mezcla de reacción resultante se purificó usando gel de sílice por carga directa en la columna sin preparación adicional. El solvente se eliminó a presión reducida para dar los productos. Se proporcionan los espectros ^1H NMR y ^{13}C NMR del compuesto.

La solicitud provisional de los Estados Unidos con serie núm. 61/018,749, presentada el 3 de enero de 2008, y la publicación de la solicitud internacional núm. WO 2009/086547, presentada el 30 de diciembre de 2008, proporcionan ejemplos adicionales para sintetizar derivados de ácidos α -lipoico que se usan en la presente invención.

Esquema 4
Síntesis de derivados B de ácido α -lipoico



Ejemplo 5

Preparación de las nanoesferas antioxidantes-antineoplásicas

Las nanoesferas se prepararon de acuerdo al método que usa la emulsificación espontánea con una ligera modificación. En resumen, 15 mg de los compuestos (una mezcla de derivados de camptotecina y ALA₂(1,12-dodecanediol) se disolvieron en acetona (5 mL, 0.1 % polisorbato 80). La solución orgánica se vertió, con agitación moderada sobre un plato magnético, sobre una fase acuosa preparada por disolución de 25 mg de Pluronic F68 en 10 mL de agua bidestilada (0.25% p/v). Después de 15 min de agitación magnética, la acetona se eliminó a presión reducida a temperatura ambiente. Las nanoesferas se filtraron a través de un filtro de jeringa hidrofílico de 0.8 μ m y se conservaron a 4 °C. La medición del tamaño hidrodinámico y la distribución de tamaño de las nanoesferas se realizó mediante dispersión dinámica de la luz (DLS) usando un Coulter N4-Plus Submicron Particle Sizer (Coulter Corporation, Miami, FL).

Además, 25 mg de los compuestos (una mezcla de los derivados antioxidantes de camptotecina, los compuestos que contienen múltiples ácidos α -lipoicos y α -tocoferol) se disolvieron en acetona (5 mL, 0.1 % polisorbato 80). La solución orgánica se vertió, con agitación moderada sobre un plato magnético, sobre una fase acuosa preparada por disolución de 25 mg de Pluronic F68 en 10 mL de agua bidestilada (0.25% p/v). Después de 15 min de agitación magnética, la acetona se eliminó a presión reducida a temperatura ambiente. Las nanoesferas se filtraron a través de un filtro de jeringa hidrofílico de 0.8 μ m y se conservaron a 4 °C. La medición del tamaño hidrodinámico y la distribución de tamaño de las nanoesferas se realizó mediante dispersión dinámica de la luz (DLS) usando un Coulter N4-Plus Submicron Particle Sizer (Coulter Corporation, Miami, FL). Las nanoesferas control se prepararon a partir de compuestos que contienen múltiples ácidos α -lipoicos y α -tocoferol en la ausencia de derivados de camptotecina.

Tabla 1 Tamaño e índice de polidispersidad (P. I.): Nanoesfera antioxidante-antineoplásica I

ALA ₂ (1,12-dodecanediol) (mg)	α -Tocoferol (mg)	Compuesto 10 (mg)	Tamaño (nm)	P.I.
25	5	0	124 $\pm$ 32	0.09
25	5	1	132 $\pm$ 39	0.13

Ejemplo 6

Preparación de las nanoesferas antioxidantes-antineoplásicas

Las nanoesferas se prepararon de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 5 usando la emulsificación espontánea a partir de 25 mg de los compuestos (una mezcla de derivados de camptotecina y α -tocoferol). Las nanoesferas control se prepararon a partir de α -tocoferol o Ibu₂TEG en ausencia de derivados de camptotecina.

Tabla 2. Tamaño e índice de polidispersidad (P. I.): Nanosfera antioxidante-antineoplásica II

α -Tocoferol (mg)	Compuesto 10 (mg)	Tamaño (nm)	P.I.
25	1	128 $\pm$ 45	0.25
25	0	121 $\pm$ 40	0.20

*Ejemplo 7**Preparación de las nanoesferas antiinflamatorias-antineoplásicas*

Las nanoesferas se prepararon de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 5 usando la emulsificación espontánea a partir de 25 mg de los compuestos (una mezcla de derivados de camptotecina, derivados de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y α -tocoferol). Las nanoesferas control se prepararon a partir de α -tocoferol o una mezcla de α -tocoferol y derivados de NSAIDs en ausencia de los derivados de camptotecina.

Tabla 3 Tamaño e índice de polidispersión (P.I.): Nanoesferas antiinflamatorias-antineoplásicas

Ibu ₂ TEG (mg)	α -Tocoferol (mg)	Compuesto 10 (mg)	Tamaño (nm)	P.I.
25	5	1	124 $\pm$ 32	0.09
25	5	0	130 $\pm$ 34	0.09

*Ejemplo 8**Efectos anti-cáncer y anti-proliferativos de las nanoesferas que comprenden los derivados de camptotecina*

La línea celular de glioma humano U87-MG se obtuvo de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) (Rockville, Maryland, USA). Las células se cultivaron y se mantuvieron en Medio Mínimo Esencial (MEM) (Invitrogen) que contenía antibióticos 100 U/mL penicilina (Invitrogen) y 100 μ g/mL estreptomina (Invitrogen), y suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) (Invitrogen). Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada que incluía 5% CO₂.

Las nanoesferas se prepararon a partir de una mezcla de Compuesto 10 (1 mg), α -tocoferol (25 mg), y compuesto que contiene múltiples ácidos α -lipoicos (ALA)₃Glicerol; o Compuesto 10 (1 mg) y α -tocoferol (25 mg); o Compuesto 10 (1 mg), α -tocoferol (25 mg), y el derivado NSAID Ibu₂TEG como se describe en los Ejemplos 5, 6, y 7, y dializadas en salina amortiguada con fosfato (PBS) durante toda la noche. Las células de glioma humano (U87-MG) se sembraron en un frasco de 6 pozos a 10⁵ células/pozo y se dejaron crecer por 24 h. El medio fue cambiado y las células se trataron con nanoesferas a una concentración final que en el intervalo de 0.1 a 2 μ M para el Compuesto 10. Después de 4 días de tratamiento, el medio se eliminó, las células se lavaron con PBS y se añadió 1 mL de 0.25% tripsina/EDTA (Gibco) para despegar las células. Las células se contaron inmediatamente en un hematocitómetro (Véase FIGS. 5-8.). Los cultivos control se cultivaron en la ausencia de nanoesferas.

*Ejemplo 9**Síntesis de derivados bi-funcionales de ácido α -lipoicos y NSAIDs*

El ácido α -lipoico (ALA, 10 mmol) y glicol tetraetileno (TEG 30 mmol) en 50 mL de diclorometano anhidro (DCM) reaccionaron con 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP, 15 mmol) en la presencia de un tamiz molecular (Fluka, perlas de 3 Å, 10-20 mesh) por 10 min a temperatura ambiente. Se añadió *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDCI, 10 mmol) en forma de porciones durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó por 5 h a temperatura ambiente en la oscuridad, se filtró y después se concentró al vacío para reducir el volumen. El producto ALA-TEG-OH y el subproducto dimérico ALA-TEG-ALA se purificaron usando cromatografía en columna mediante la carga de la mezcla de reacción concentrada a la columna sin previa preparación y caracterizado como se describió anteriormente. Los derivados mono-ALA de TEG (3.8 mmol) y NSAIDs (4.1 mmol, indometacina: Ind, ibuprofeno: Ibu, naproxeno: Npx) en 20 ml de DCM anhidro reaccionaron con DMAP (4.1 mmol) en presencia de un tamiz molecular por 10 min a temperatura ambiente. EDCI (4.1 mmol) se añadió en porciones durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó por 5 h a temperatura ambiente en la oscuridad, se filtró y después se concentró al vacío para reducir el volumen. Los productos se purificaron usando cromatografía en columna y se caracterizaron como se describió anteriormente.

La solicitud internacional núm. PCT/US09/39956, presentada el 8 de abril de 2009, proporciona ejemplos adicionales de síntesis de derivados bi-funcionales de ácido α -lipoico y NSAIDs.

Ejemplo 10

5

Síntesis de derivados diméricos de NSAIDs

10

NSAIDs (6 mmol) y TEG (2.5 mmol) en 40 ml de DCM anhidro reaccionaron con DMAP (6 mmol) en presencia de tamiz molecular por 10 min a temperatura ambiente. Se añadió EDCI (6 mmol) en porciones durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó por 5 h a temperatura ambiente en la oscuridad, se filtró y después se concentró al vacío para reducir el volumen. Los productos se purificaron (cromatografía en columna, 100:0.5 CH₃Cl: MeOH) y se caracterizaron como se describió anteriormente.

15

La solicitud internacional núm. PCT/US09/39956, presentada el 8 de abril de 2009, proporciona ejemplos adicionales de síntesis de derivados diméricos de NSAIDs.

20

Varias modalidades de la invención se describen anteriormente en la Descripción Detallada. Aunque estas descripciones describen directamente las modalidades anteriores, se entiende que aquellos con experiencia en la técnica pueden concebir modificaciones y/o variaciones a las modalidades específicas mostradas y descritas anteriormente. Cualquiera de esas modificaciones o variaciones que caen dentro del alcance de esta descripción están incluidos también en la presente. A menos que se denote específicamente, es la intención de los inventores que se les de a las palabras y frases en la descripción y reivindicaciones los significados usuales y ordinarios para aquellos con experiencia en la(s) técnica(s) aplicable(s).

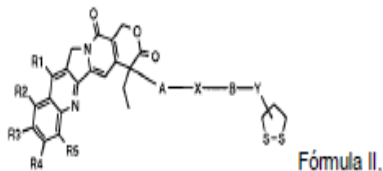
25

La descripción anterior de varias modalidades de la invención conocida para el solicitante al momento de presentar la solicitud se presentan con propósitos de ilustración y descripción. La presente descripción no pretende ser exhaustiva ni limitar la invención en la forma precisa publicada y son posibles muchas modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores. Las modalidades descritas sirven para explicar los principios de la invención y su aplicación práctica y para capacitar a otros con experiencia en la técnica para utilizar la invención en varias modalidades y con varias modificaciones como se ajusta al uso particular contemplado. Por lo tanto, es la intención que la invención no se limite a las modalidades particulares publicadas para llevar a cabo la invención.

30

Reivindicaciones

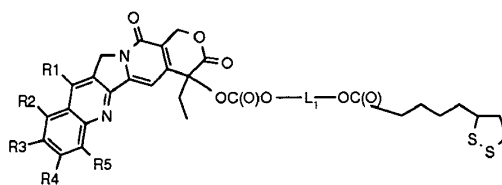
1. Un compuesto que comprende:



en donde A y B son independientemente seleccionados del grupo que consiste en -OC(O)-, -OC(O)O-, y -OC(O)N(R)-, en donde R es un átomo de hidrógeno, o una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida;

X y Y son enlazadores, cada uno comprende independientemente una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida y puede contener opcionalmente un heteroátomo; y R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y aralquilo y cada uno puede contener opcionalmente un heteroátomo.

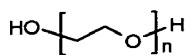
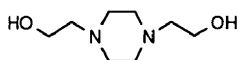
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula IV:



en donde L₁ es una porción formada por esterificación de dos grupos hidroxilo libres esterificables en un diol; y

R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y grupo aralquilo, y puede contener opcionalmente un heteroátomo.

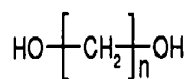
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el diol se selecciona del grupo que consiste en:



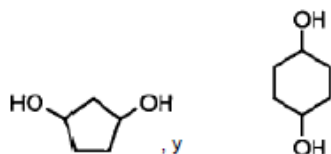
en donde n es un entero entre 1 y 100,



en donde W es un grupo hidrocarburo,

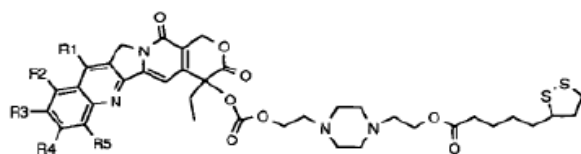


en donde n es un entero entre 2 y 12,

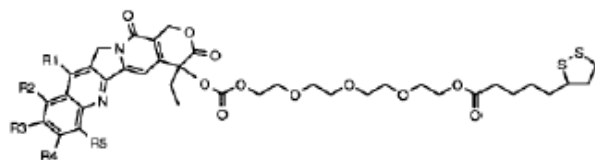


4. El compuesto de la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste de:

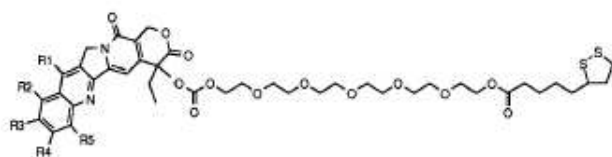
Fórmula XLVI



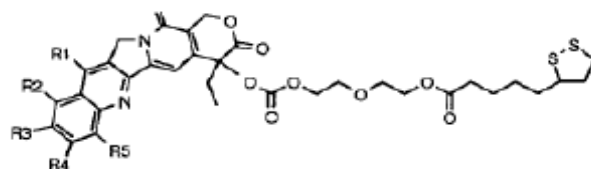
Fórmula VI,



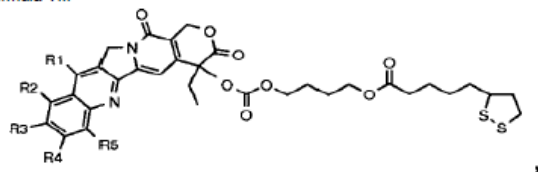
Fórmula V,



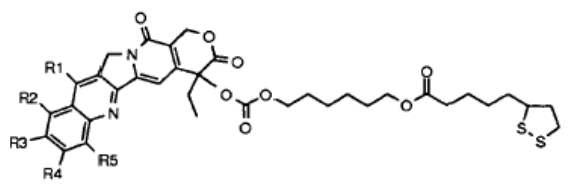
Fórmula VII,



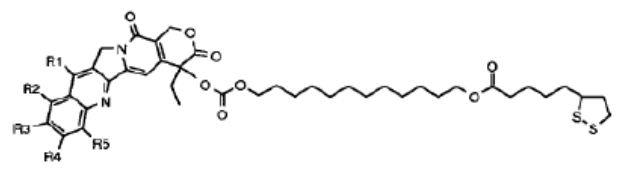
Fórmula VIII



Fórmula IX

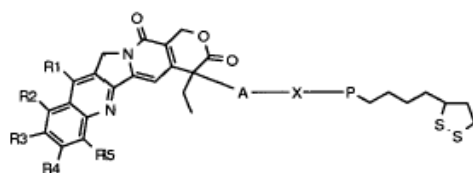


Fórmula X



y

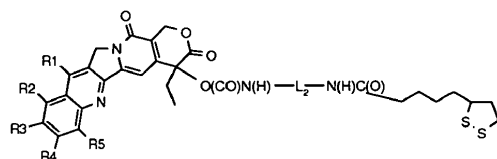
5. Un compuesto, que comprende:



Fórmula III

en donde A se selecciona del grupo que consiste en -OC(O)-, -OC(O)O-, y -OC(O)N(R)-, en donde R es un átomo de hidrógeno, o una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida; P se selecciona del grupo que consiste en -OC(O)-, y -N(R)C(O)-, en donde R es un átomo de hidrógeno, o una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida; X es un enlazador que comprende una cadena de átomos de carbono ramificada, no ramificada, sustituida, o no sustituida y puede contener opcionalmente un heteroátomo; y R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y aralquilo, y cada uno puede contener opcionalmente un heteroátomo.

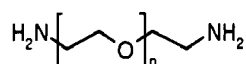
6. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la Fórmula XI



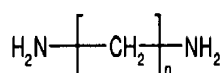
en donde L_2 es una porción formada usando una diamina como el enlazador en el proceso para producir el compuesto; y

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y grupo aralquilo, y puede contener opcionalmente un heteroátomo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde la diamina se selecciona del grupo que consiste en: $H_2N-X-NH_2$ en donde X es un grupo hidrocarburo,



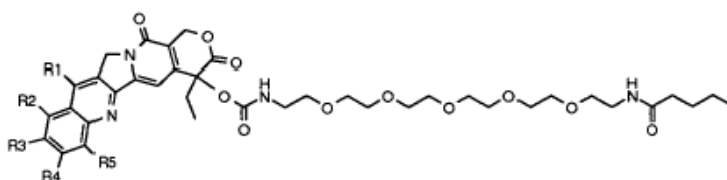
en donde n es un entero entre 1 y 100, y



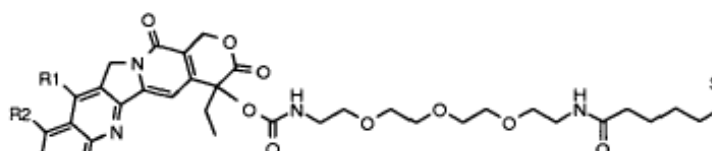
en donde n es un entero entre 2 y 12.

8. El compuesto de la reivindicación 6 seleccionado del grupo que consiste de:

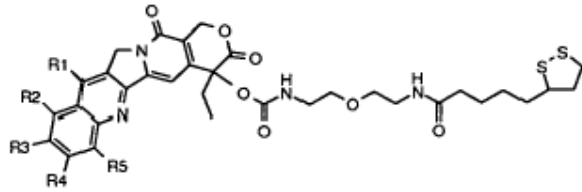
Fórmula XII



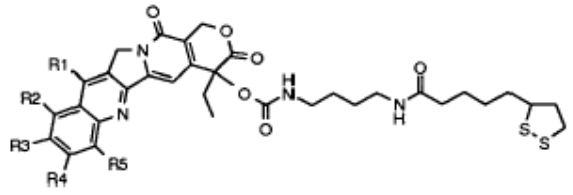
Fórmula XIII



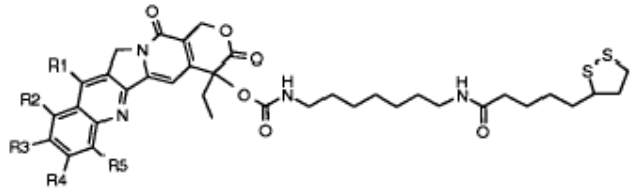
Fórmula XIV



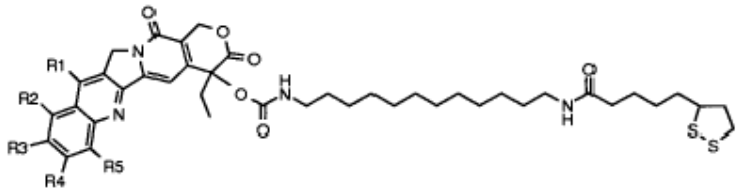
Fórmula XV



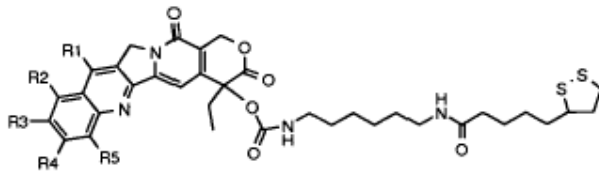
Fórmula XVI



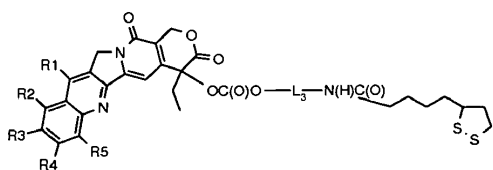
Fórmula XVII



Fórmula XLVII



9. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la Fórmula XVIII:

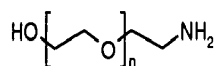


en donde L_3 es una porción formada usando un aminoalcohol como el enlazador en el proceso para producir el compuesto; y

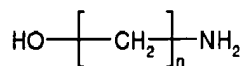
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y aralquilo, y puede contener cada uno un heteroátomo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el aminoalcohol se selecciona del grupo que consiste en:

$H_2N-Y-OH$ en donde Y es un grupo hidrocarburo, y puede contener opcionalmente un heteroátomo,



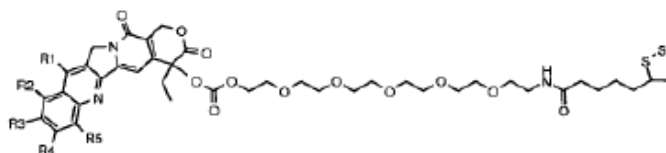
en donde n es un entero entre 1 y 100, y



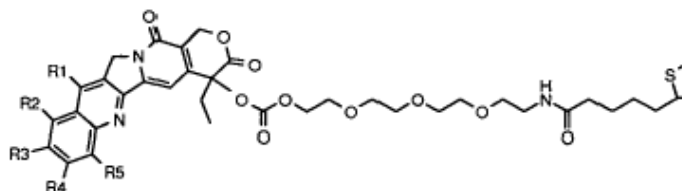
en donde n es un entero entre 2 y 12.

11. El compuesto de la reivindicación 9 seleccionado del grupo que consiste de:

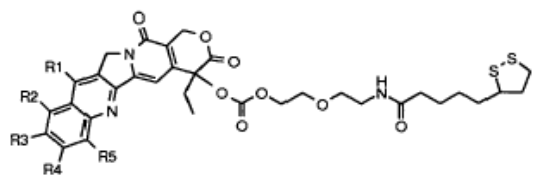
Fórmula XIX



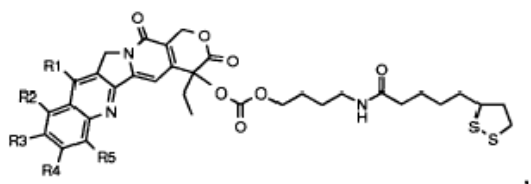
Fórmula XX



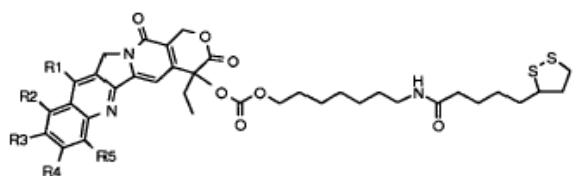
Fórmula XXI



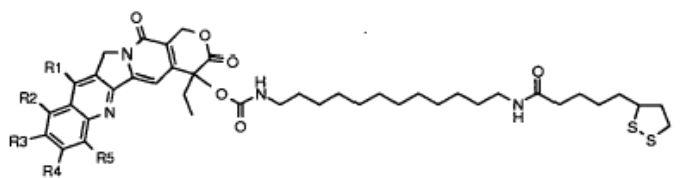
Fórmula XXII



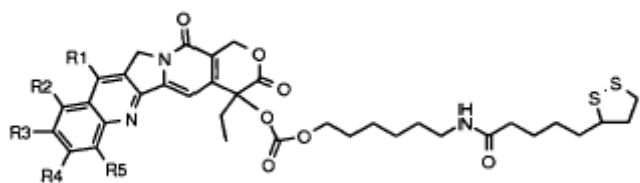
Fórmula XXIII



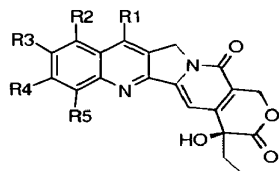
Fórmula XXIV



Fórmula XLVIII

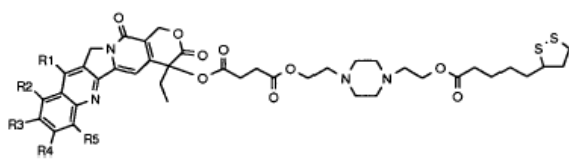


12. Un compuesto producido por la conjugación de un ácido α -lipoico y la camptotecina o un análogo de camptotecina modificado por la reacción con anhídrido succínico o anhídrido glutárico, en donde el análogo de camptotecina se representa por la Fórmula I

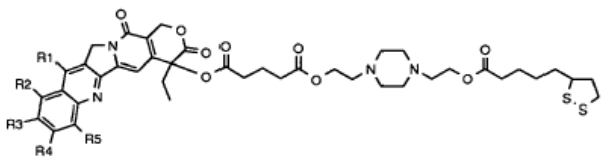


en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y aralquilo, y puede contener opcionalmente un heteroátomo; en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

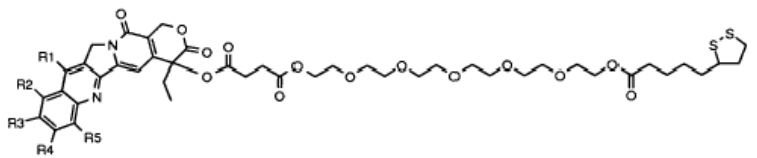
Fórmula XXV



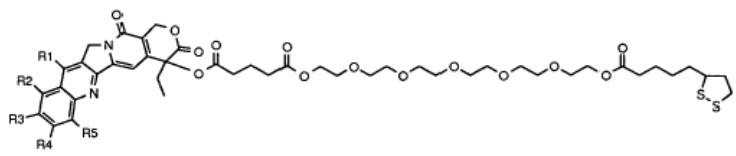
Fórmula XXVI



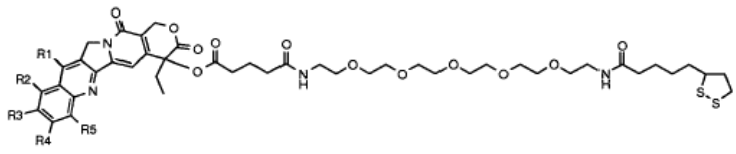
Fórmula XXVII



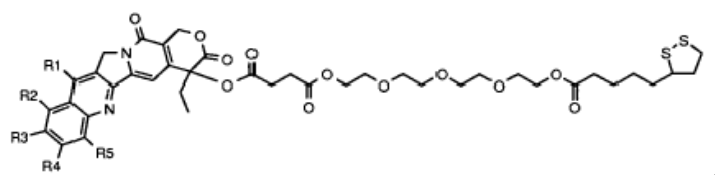
Fórmula XXVIII



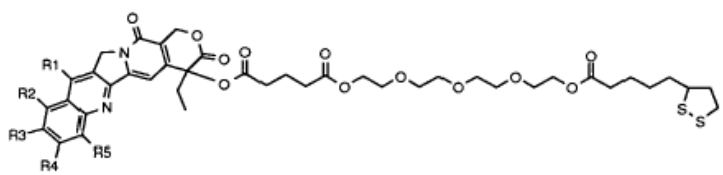
Fórmula XXIX



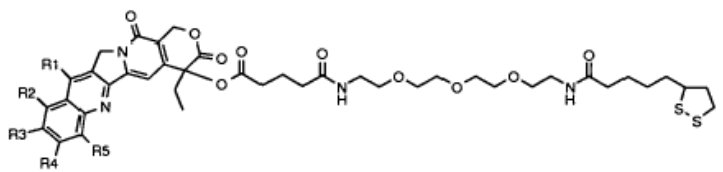
Fórmula XXX



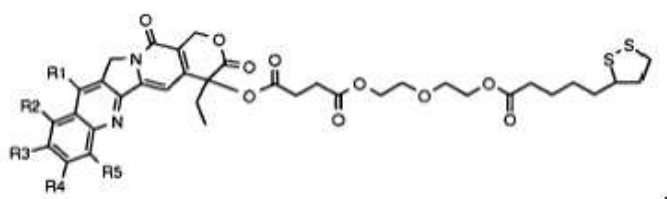
Fórmula XXXI



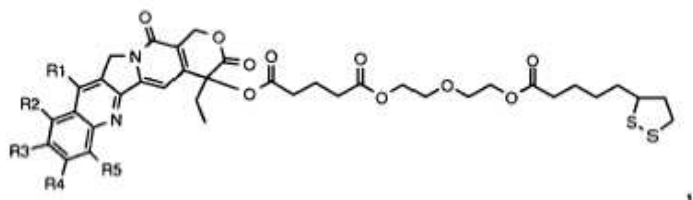
Fórmula XXXII



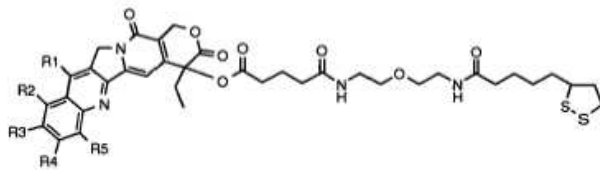
Fórmula XXXIII



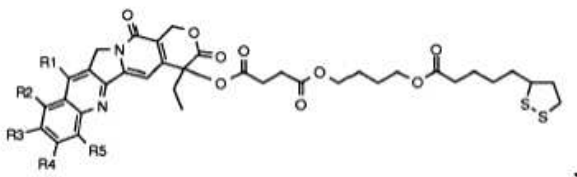
Fórmula XXXIV



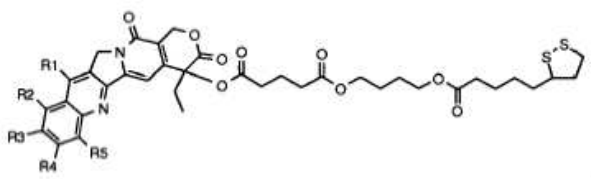
Fórmula XXXV



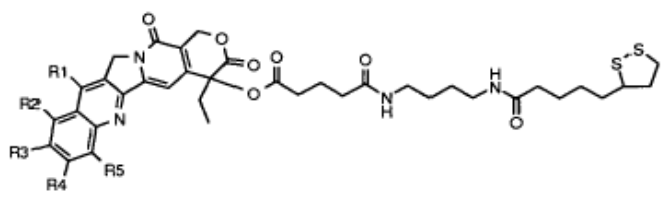
Fórmula XXVI



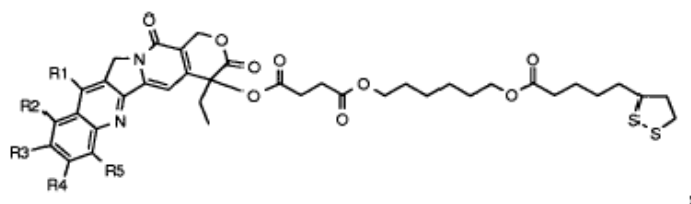
Fórmula XXXVII



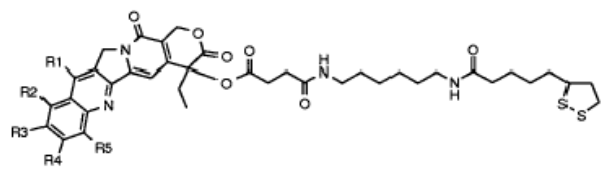
Fórmula XXXVIII



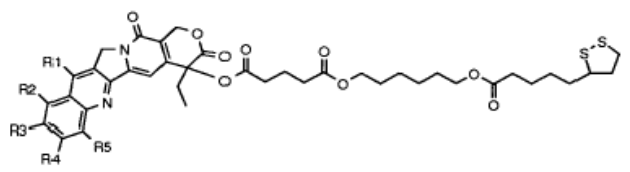
Fórmula XXXIX



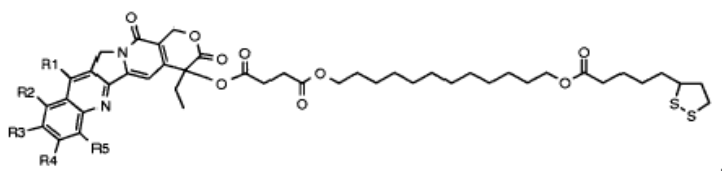
Fórmula XL



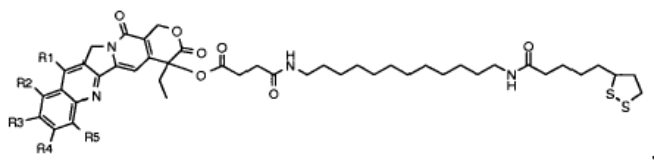
Fórmula XLI



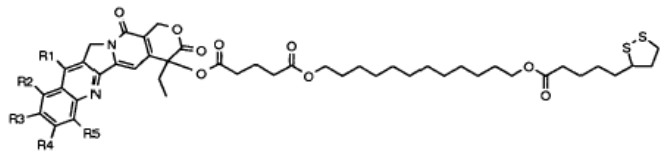
Fórmula XLII



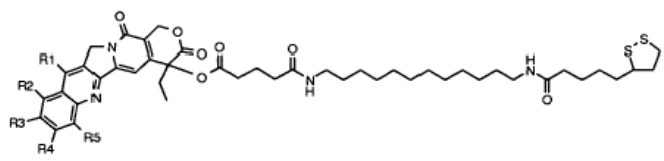
Fórmula XLIII



Fórmula XLIV



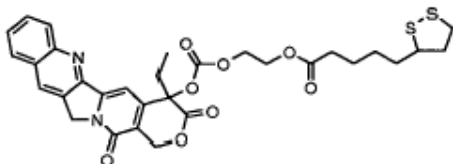
Fórmula XLV



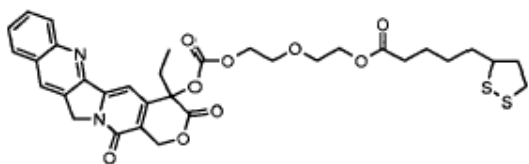
en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalifáticos, y aralquilo, y puede contener opcionalmente un heteroátomo.

13. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

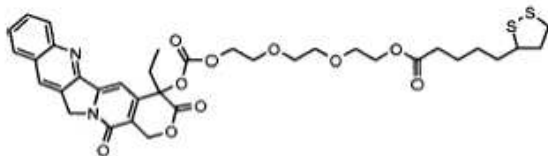
Compuesto 23



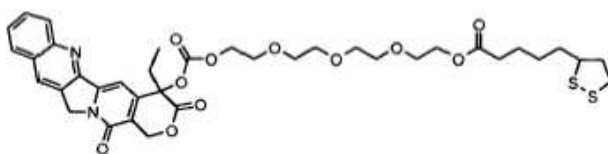
Compuesto 1



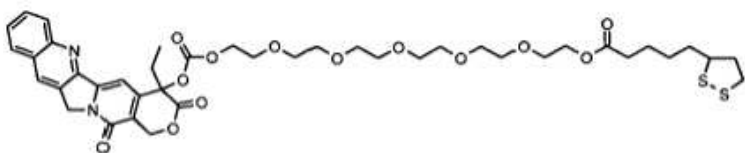
Compuesto 2



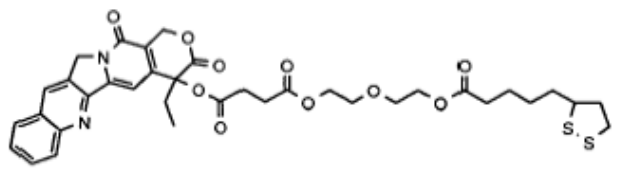
Compuesto 10



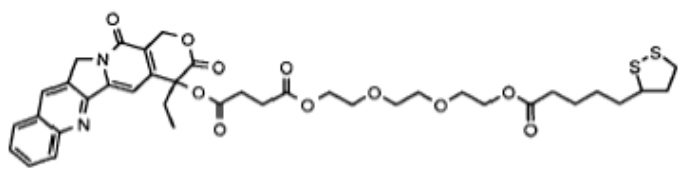
Compuesto 3



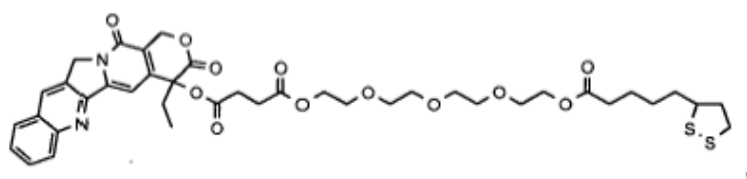
Compuesto 4



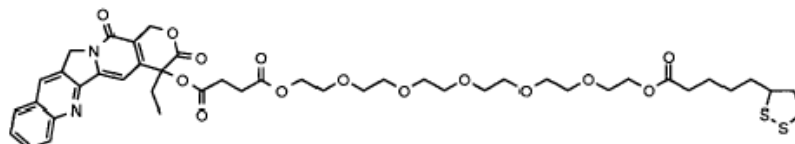
Compuesto 5



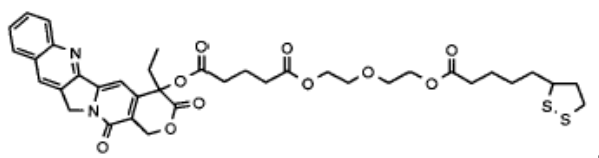
Compuesto 11:



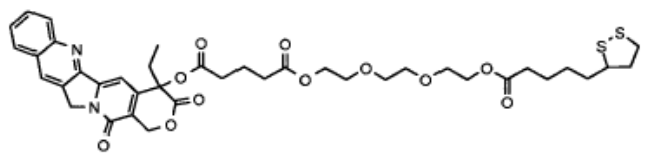
Compuesto 6



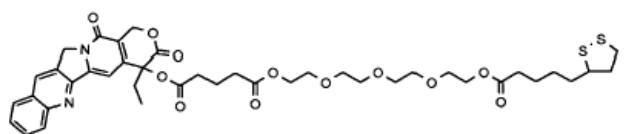
Compuesto 7



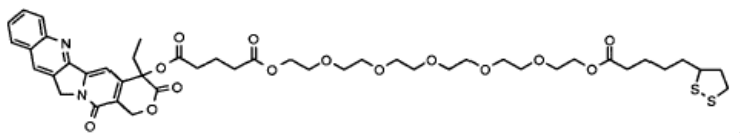
Compuesto 8



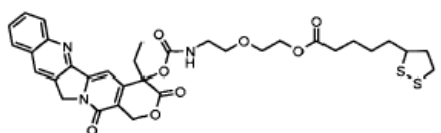
Compuesto 12



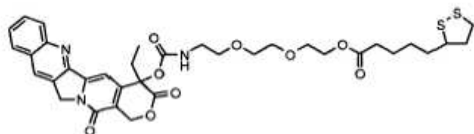
Compuesto 9



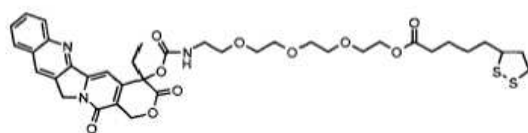
Compuesto 13



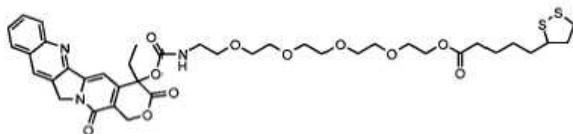
Compuesto 14



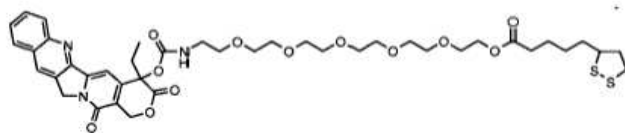
Compuesto 15



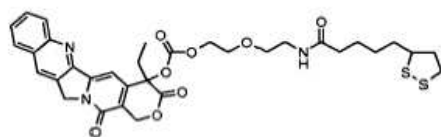
Compuesto 16



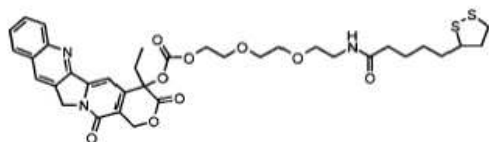
Compuesto 17



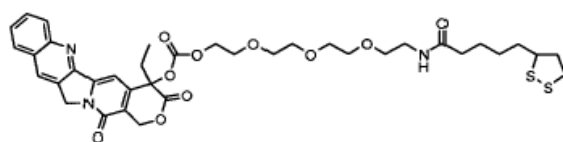
Compuesto 18



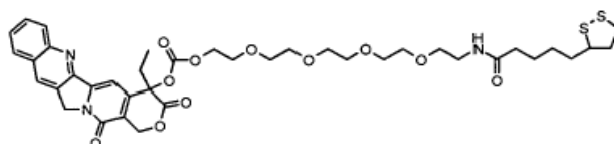
Compuesto 19



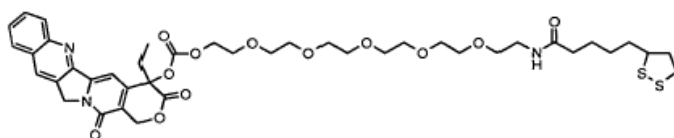
Compuesto 20



Compuesto 21



Compuesto 22



14. Una nanoesfera, que comprende:

un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. La nanoesfera de la reivindicación 14, que además comprende:

un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: un compuesto hidrofóbico que contiene múltiples ácidos α -lipoicos, α -tocoferol, un derivado de fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID), y las combinaciones de los mismos.

16. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una nanoesfera como se reivindica en la reivindicación 14 o 15 para usar como un medicamento para tratar el cáncer.

17. Una composición farmacéutica, que comprende:

un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable; y
un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

FIG. 1

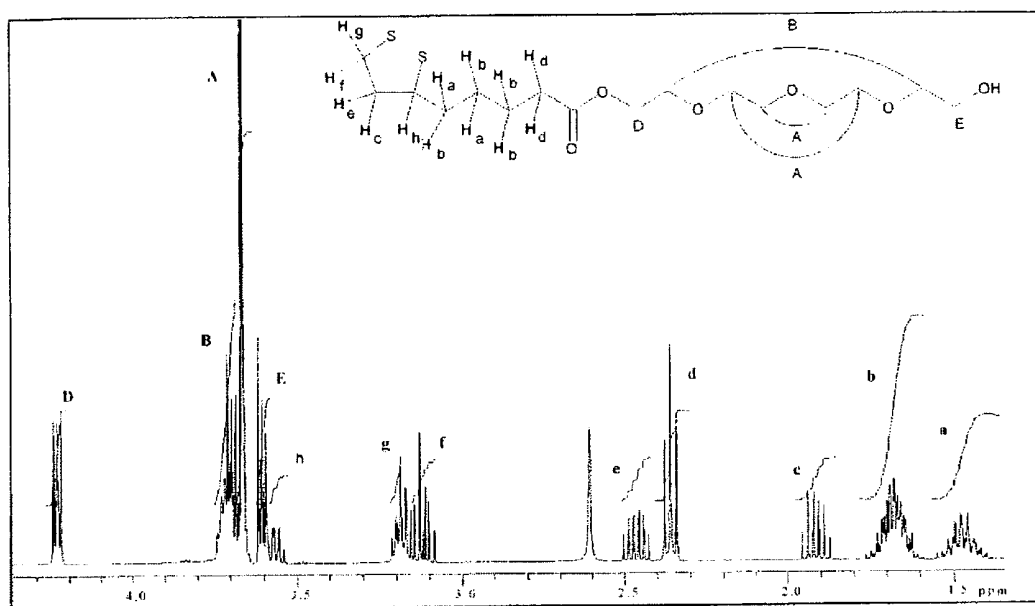


FIG. 2

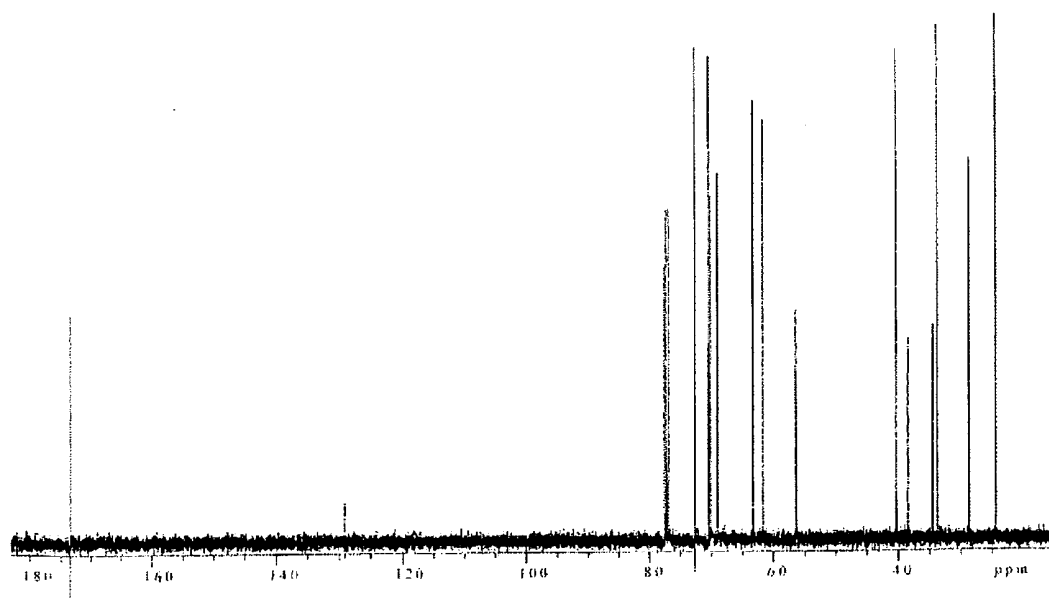


FIG. 3

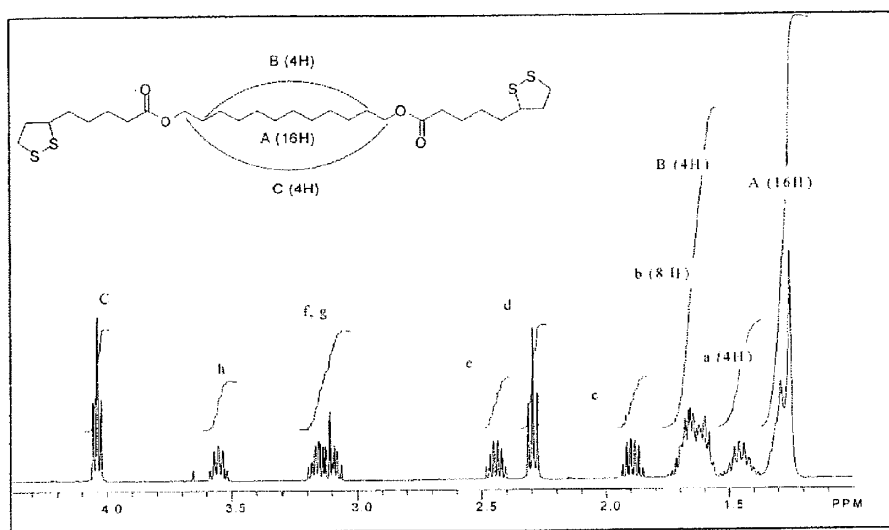


FIG. 4

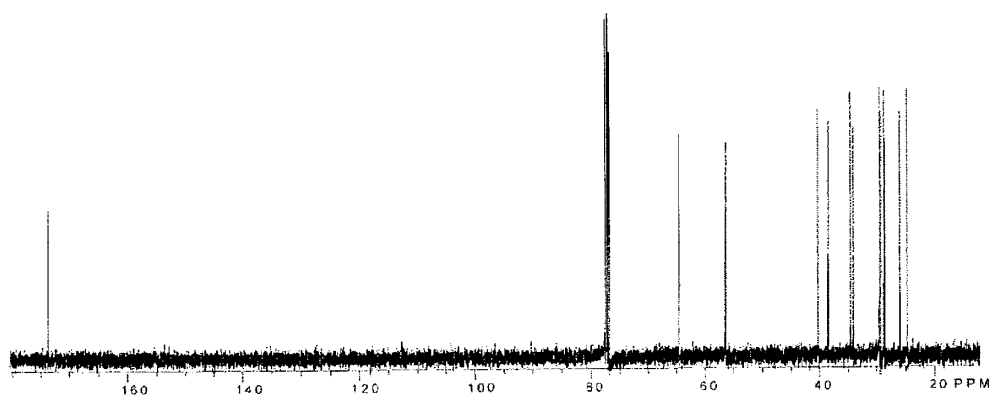


FIG. 5

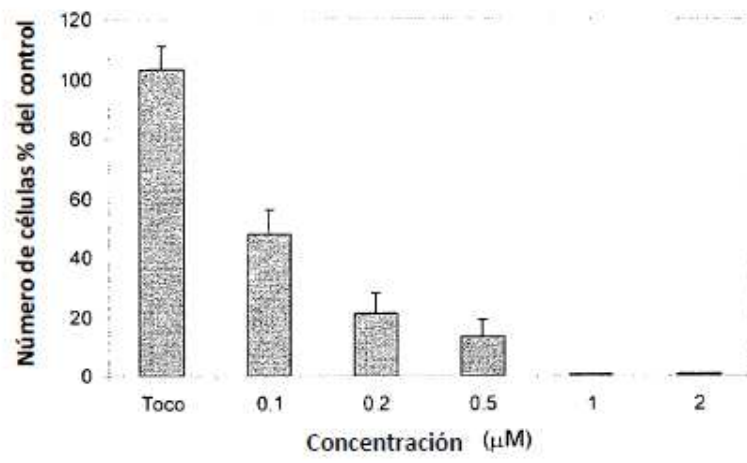


FIG. 6

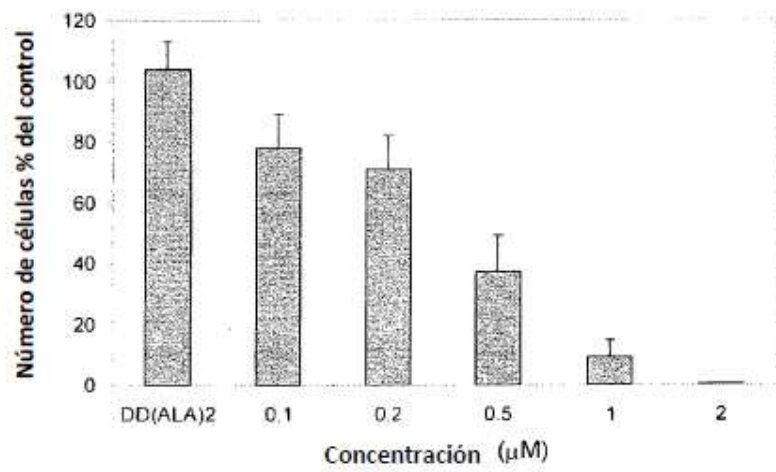


FIG. 7

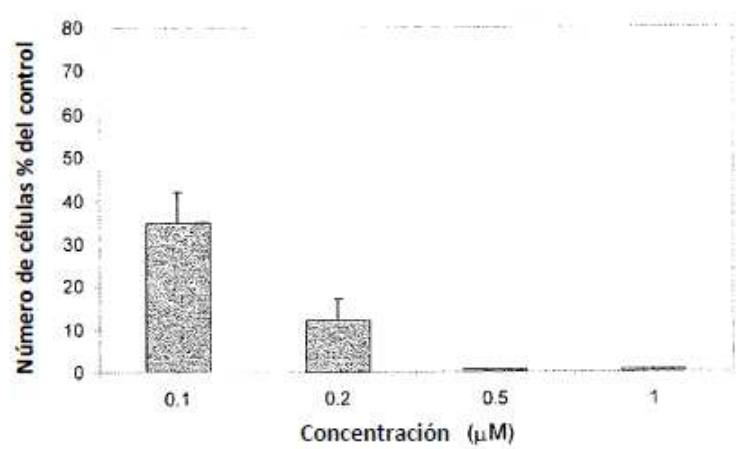


FIG. 8

