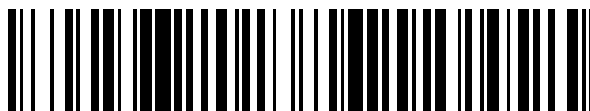


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 356**

51 Int. Cl.:

C07D 491/22 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2007** **E 07786063 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015** **EP 2044079**

54 Título: **Derivados de camptotecina con actividad antitumoral**

30 Prioridad:

26.07.2006 IT MI20061473

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

25.02.2016

73 Titular/es:

**INDENA S.P.A. (100.0%)
VIA ORTLES, 12
20139 MILANO, IT**

72 Inventor/es:

**FONTANA, GABRIELE;
BOMBARDELLI, EZIO;
MANZOTTI, CARLA;
BATTAGLIA, ARTURO y
SAMORI, CRISTIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 561 356 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 de camptotecina con actividad antitumoral

La presente invención se refiere a nuevos derivados de camptotecina que tienen actividad antitumoral, a los procedimientos para la preparación de los mismos, al uso de los mismos como fármacos antitumorales y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

La camptotecina es un alcaloide extraído de *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae), descrita por primera vez por Wall y Wani en 1966 (J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 3888-3890). La camptotecina, aunque dotada de una actividad antitumoral de amplio espectro, especialmente frente de a tumores de colon y otros tumores sólidos y leucemias, no se usa en terapia debido a su alta toxicidad, que se manifiesta particularmente en forma de cistitis hemorrágica, toxicidad gastrointestinal y mielosupresión.

Se han sintetizado diversos análogos de camptotecina con el fin de obtener compuestos que tengan baja toxicidad y alta solubilidad. En la actualidad, se usan dos fármacos en la práctica clínica, en concreto CPT-11 y topotecán. Otros derivados, tales como belotecán, rubitecán, exatecán, gimatecán, pegamotecán, lurtotecán, karenitecina, afeletecán, homocamptotecina, diflomotecán, y muchos otros, se encuentran en experimentación clínica. El compuesto CPT-11 es un profármaco altamente soluble para 10-hidroxi-7-etilcamptotecina (conocido habitualmente como SN-38), aprobado para el tratamiento de numerosos tumores sólidos y ascitis (colorrectal, piel, estómago, pulmón, cuello uterino, ovario, linfoma no Hodgkin).

El topotecán es un compuesto soluble en solución fisiológica, activo contra los tumores de pulmón, estómago, hígado, ovario, mama, próstata, esófago, recto, sarcomas de tejidos blandos, cabeza y cuello, glioblastoma y leucemias mielocíticas crónicas y agudas. Sin embargo, el topotecán muestra importantes efectos secundarios, tales como neutropenia y trombocitopenia.

El lurtotecán es un derivado más soluble, que tiene actividad en tumores de cuello, ovario, mama, colorrectal y microcitoma pulmonar. Sin embargo, el lurtotecán también tiene toxicidad hemática.

El rubitecán es un profármaco para el uso oral eficaz contra tumores de páncreas, ovario y mama.

La camptotecina y sus análogos, como ocurre con todos los inhibidores de la topoisomerasa I, son eficaces contra tumores resistentes a fármacos convencionales, incluyendo inhibidores de la topoisomerasa II; mantienen altos niveles de topoisomerasa durante el ciclo celular completo; no inducen resistencia multifármaco (Pgo o MRP) o metabolismo de destoxificación mediado por la enzima.

En la actualidad, la investigación se centra en nuevos inhibidores de la topoisomerasa I que tengan menor toxicidad que la de los fármacos usados actualmente.

Los derivados de camptotecina de anillo abierto muestran una alta unión a proteínas (en particular a albúmina) y una baja distribución en los tejidos tumorales. En consecuencia, el producto se acumula en el cuerpo y los tumores se ven poco afectados.

Por el contrario, la alta lipofilia de la forma de lactona promueve la adhesión de derivados de camptotecina a las membranas celulares, particularmente a eritrocitos, afectando a la relación de distribución de tejido/plasma. Por esta razón, la investigación se está centrando en dos enfoques alternativos: a) diseño de productos de baja unión a proteínas que aún tengan una buena solubilidad; b) diseño de productos muy potentes que tengan efecto terapéutico incluso a dosis extremadamente bajas.

Las modificaciones en las posiciones 7, 9, 10 y 11 se han mostrado normalmente bien toleradas sin afectar a la estabilidad del complejo ternario ADN-Topoisomerasa I-camptotecina, cuya formación es responsable de la actividad antitumoral de los compuestos.

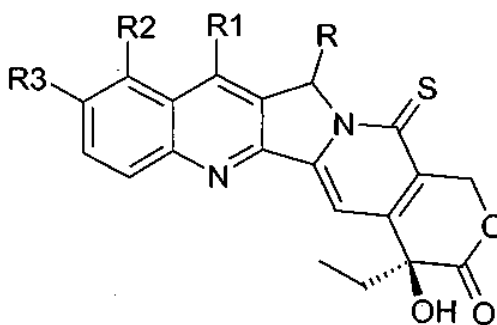
Los productos con la configuración 20R se han mostrado inactivos o mucho menos activos que los productos con la configuración 20S - que coincide con la configuración natural.

Por lo general, las modificaciones en la posición 5 se consideran desfavorables para la formación del complejo ternario, mientras que se ha informado que las modificaciones en los anillos de piridona D y E son perjudiciales para la actividad del producto.

El documento de Patente US 5 972 955 desvela derivados de camptotecina que tienen una actividad antitumoral caracterizada por el átomo de oxígeno del ceto del anillo D.

Divulgación de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a derivados de camptotecina de fórmula general I:



(I)

en la que:

R es F, Cl, Br, I, -N3, NH2, -NR'R'', -COOR', -CONR'R'', -NHR''' -NR'R'' en los que R', R'' y R''' pueden ser H, alquilo, arilo, arilalquilo, acilo, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo;

R1 es alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, nitrilo, -NH-O-alquilo -NH-O-arilo, sililalquilo;

R2 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, aminoalquilo;

R3 es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo,

en los que los grupos alquilo, acilo, alcoxi, aminoalquilo o -NH-O-alquilo pueden contener de 1 a 8, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, en una cadena lineal o ramificada, y los grupos arilo y ariloxi pueden contener de 5 a 10 átomos de carbono;

las sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, enantiómeros, diastereómeros de los mismos y las mezclas correspondientes.

Los compuestos de la invención muestran baja unión a proteínas y tienen buena solubilidad y elevada potencia incluso a dosis muy bajas.

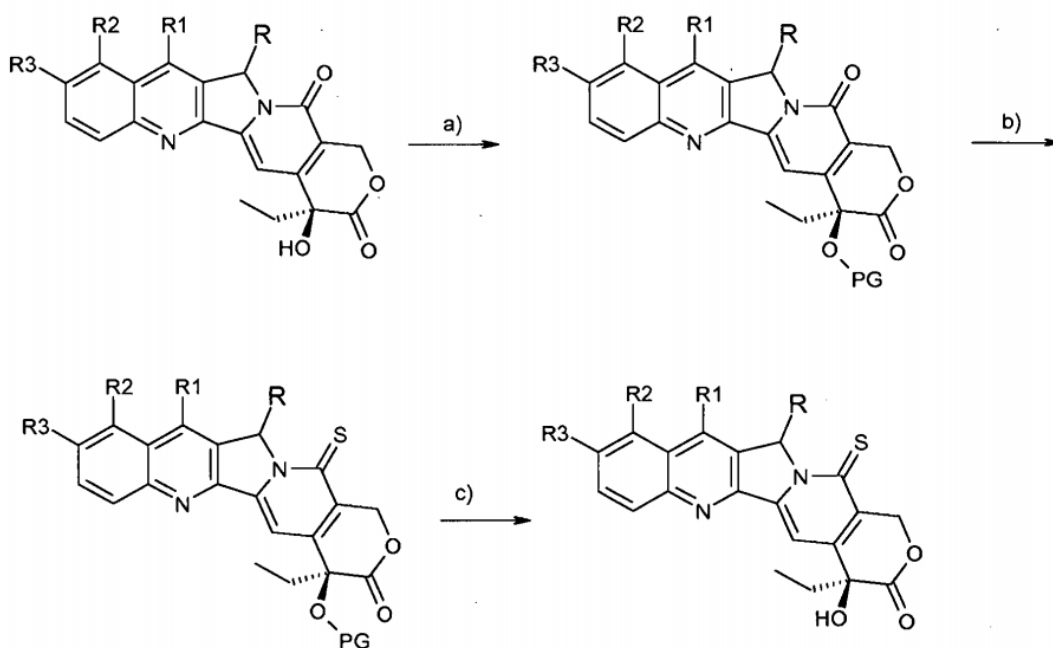
La ruta sintética preferente para la preparación de los compuestos de la invención se ilustra en el Esquema I en el que:

a) protección de los grupos hidroxil precursores;

b) conversión del anillo de piridona en un anillo de tiopiridona;

c) retirada de los grupos protectores.

Esquema I

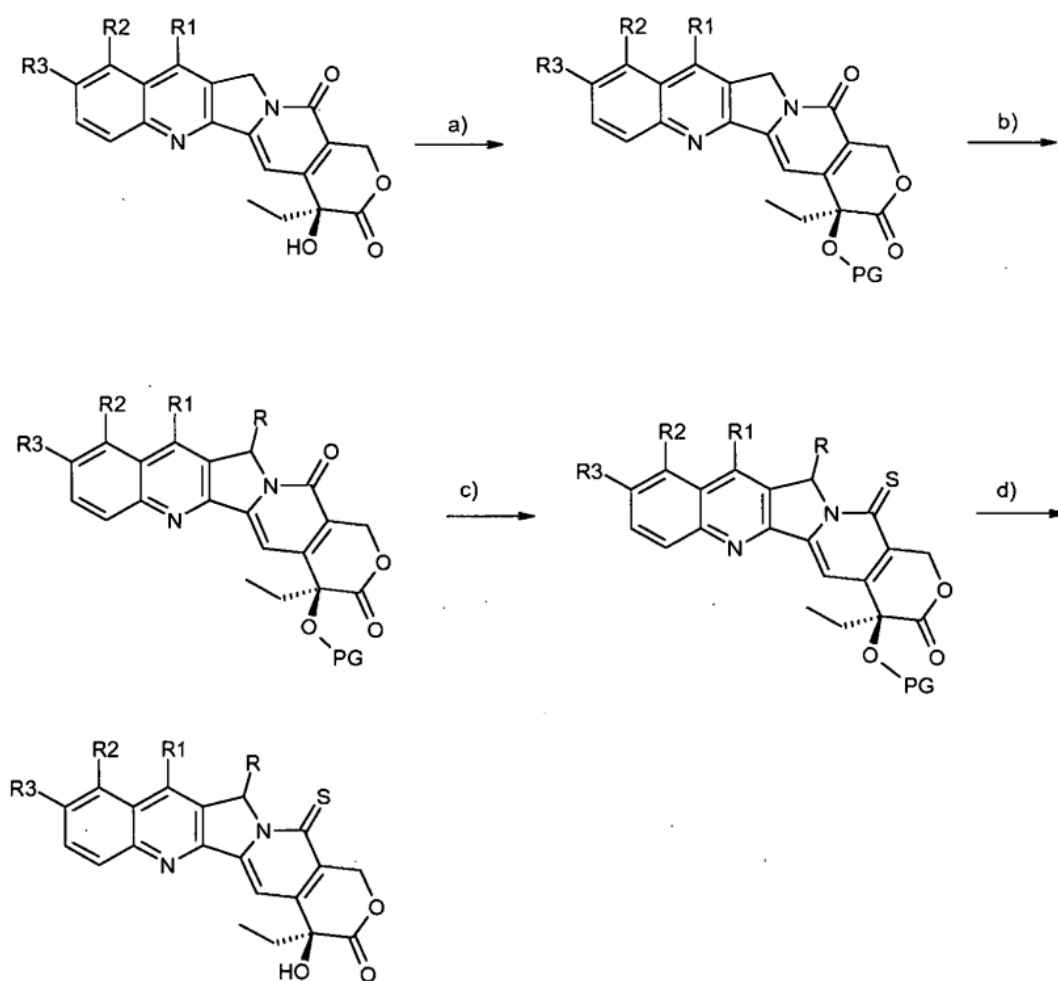


En el Esquema I, R, R1, R2 y R3 tienen los significados descritos anteriormente, y PG es un grupo protector de hidroxilo.

Los precursores pueden estar disponibles en el mercado u obtenerse como se describe en la bibliografía. Para la preparación de los productos derivatizados en la posición 5, se puede seguir el enfoque descrito en el Esquema II, que comprende:

- 5 a) protección de los grupos hidroxilo precursores;
 - b) derivatización en 5 mediante la formación de un carbanión y reacción con un reactivo electrófilo;
 - c) transformación del carbonilo 16a en tiocarbonilo;
 - d) desprotección de los grupos hidroxilo;
- en el que las etapas b) y c) se pueden invertir.

Esquema II



En el Esquema II, R, R1, R2 y R3 tienen los significados descritos anteriormente, y PG es un grupo protector de OH.

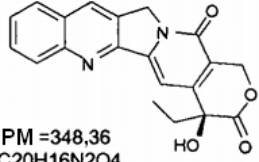
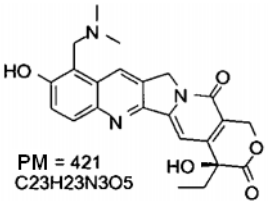
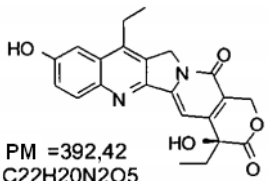
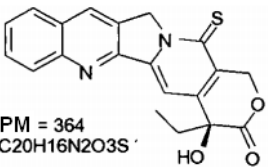
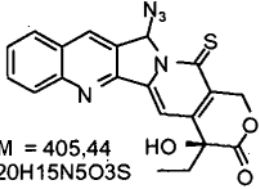
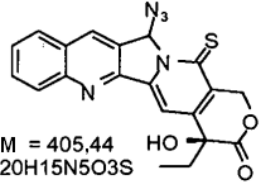
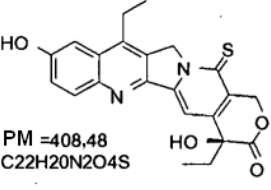
La formación del carbanión en la posición 5 se puede obtener tratando el precursor con una base orgánica fuerte, preferentemente LiHMDS.

El carbanión se hace reaccionar *in situ* con un electrófilo, tal como una fuente de halógeno, un azadicarboxilato, isocianato, derivado de clorocarbonilo, tosilaada.

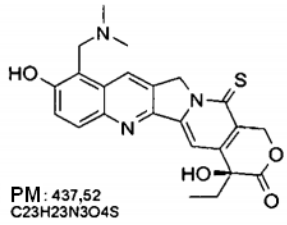
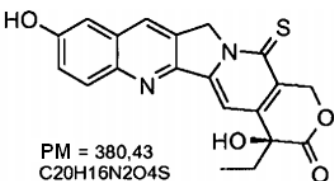
La conversión del anillo de piridona en un anillo de tiopiridona se puede obtener por reacción con 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,2,3,4-ditiofosfetano-2,4-disulfuro (conocido habitualmente como reactivo de Lawesson) (Cava P.M. y col., Tetrahedron 1985, 41,5061; Cherkasov RA y col., Tetrahedron 1985 41,2567; Ghattas AAG y col., Sulfur Lett. 1982, 1,69; Y de B y col., Tetrahedron 1984, 40,2047) o con un reactivo equivalente. Es preferente el reactivo de Lawesson.

Los sililos y carbamatos o una combinación de los mismos son preferentes como grupos protectores de hidroxilo.

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo en un ensayo de citotoxicidad con una diversidad de células tumorales. A modo de ejemplo, se informan los datos de citotoxicidad en la línea celular NCI-H460 (cáncer NSCL) correspondientes a dos compuestos de fórmula (I), usando camptotecina y los fármacos Topotecán y SN-38 como referencias:

Nombre	Fórmula	CI50 NCI-H460 (µg/ml) Recuento celular
Camptotecina	 PM = 348,36 C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄	0,115 ± 0,0174
Topotecán	 PM = 421 C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅	0,63 ± 0,44
SN38	 PM = 392,42 C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅	0,0865 ± 0,0049
IDN 6070 <i>tiocamptotecina</i>	 PM = 364 C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	0,05 ± 0,021
IDN 6092	 PM = 405,44 C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	0,3 ± 0,07
IDN 6093	 PM = 405,44 C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	0,72 ± 0,2
IDN 6156 <i>Tio-SN38</i>	 PM = 408,48 C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	0,0095 ± 0,0007

(continuación)

Nombre	Fórmula	CI50 NCI-H460 (µg/ml) Recuento celular
IDN 6180 Tio-topotecán	 PM: 437,52 C₂₃H₂₃N₃O₄S	0,115 ± 0,021
IDN 6181 10-hidroxi-tiocamptotecina	 PM = 380,43 C₂₀H₁₆N₂O₄S	0,035 ± 0,011

Los ensayos de citotoxicidad mostraron que los derivados sulfurados de camptotecina son en promedio 10 veces más potentes que los análogos no sulfurados.

- 5 Los compuestos más activos se evaluaron en un ensayo de escisión de ADN que midió la concentración activa y la persistencia al daño (véase la sección de "Ejemplos"). Los derivados de fórmula (I) muestran sorprendentemente mayor persistencia en el bloqueo de la replicación de ADN que los estándares de referencia (particularmente topotecán y camptotecina), mientras que mantienen una actividad citotóxica eficaz.

- 10 Además, los derivados sulfurados se mostraron más activos que los análogos no sulfurados también en este caso, ya que indujeron daño en el ADN a menores concentraciones y con mayor persistencia en el tiempo.

El compuesto tio-SN38 (IDN6156) se transformó en tio-CPT11 (tio-Irinotecán) de acuerdo con procedimientos para la conversión de SN38 en CPT11 (Irinotecán) informados en la bibliografía. El compuesto tio-irinotecán resultante se comparó *in vivo* con análogos no sulfurados similares en uso clínico (CPT11) en un modelo de tumor de pulmón altamente sensible a las referencias estándar.

- 15 Los datos informados en la siguiente tabla muestran que el compuesto sulfurado tio-CPT11 es más potente que el análogo no sulfurado CPT11, mientras que mantiene el mismo nivel de eficacia con mejor tolerabilidad e índice terapéutico.

Fármaco ^a	Dosis (mg/kg/iny.)	TWI% ^b	LCK ^c (0,5 g)	Max ^d BWL%	Tox/Tot ^e
CPT 11	50	91	1,8	15	0/5
Tio-CPT11	10	94	2,3	9	0/5

- 20 En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral o parenteral de los compuestos (I) pueden ser sólidas, preferentemente cápsulas, comprimidos y gránulos, o líquidas, preferentemente soluciones inyectables o de infusión.

- 25 Los compuestos de la invención formulados adecuadamente se pueden usar para el tratamiento de tumores sólidos y leucemias, en particular tumores de pulmón, ovario, mama, estómago, hígado, próstata, sarcomas de tejidos blandos, cabeza y cuello, esófago, páncreas, colon, recto, glioblastoma, y leucemias mielocíticas crónicas y agudas.

Ejemplos

EJEMPLO I - 20-OTES-camptotecina

- 30 Se suspende camptotecina (0,100 g, 0,287 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 ml), en atmósfera inerte, y a la suspensión resultante se añade imidazol (0,980 g, 1,44 mmol). La mezcla se agita durante 10 minutos, y posteriormente se añade gota a gota a la misma cloruro de trietilsililo (TES-Cl) (0,193 ml, 1,15 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilamino piridina (DMAP) (0,040 g 0,287 mmol). Después de 46 h, la mezcla de reacción se evapora

al vacío, (control por TLC de la desaparición completa del reactivo, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1$). El sólido se redissuelve posteriormente en CH_2Cl_2 y se lava con H_2O y NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío, obteniendo de este modo el producto deseado (0,133 g, 0,287 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,37 (s, 1H, Ar, H-7), 8,25 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,92 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar), 7,82 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar), 7,65 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,57 (s, 1H, H-14), 5,67 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz, H-17), 5,29 (s, 2H, H-5), 5,25 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz, H-17), 2,00-1,84 (m, 2H, H-19), 1,03-0,93 (m, 12 H), 0,80-0,71 (m, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171,7, 157,6, 152,5, 151,5, 149,0, 145,9, 130,9, 130,4, 130,0, 128,4, 128,1, 128,0, 127,9, 118,9, 94,4, 75,3, 66,0, 50,0, 33,2, 7,9, 7,2, 6,4.

10 EJEMPLO II - 20-OTES-Tio-camptotecina

Se disuelve 20-OTES camptotecina (0,664 g, 1,44 mmol) en xileno anhidro (20 ml) con agitación en atmósfera inerte. Posteriormente se añade reactivo de Lawesson (LR), (0,523 g, 1,29 mmol) y la reacción se calienta a 90 °C. La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 18 h a 90 °C, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 1/1). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 4/1 y a continuación 7/2), obteniendo de este modo el producto deseado (0,578 g, 1,21 mmol, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

- 15 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,46 (s, 1 H, Ar, H-7) 8,29 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 8,03 (s, 1H, H-14), 7,97 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,86 (t, 1H, $J = 21,8$ Hz, Ar), 7,69 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 6,15 (d, 1 H, $J = 16,9$ Hz, H-17), 5,62 (d, 1 H, $J = 21,0$ Hz, H-5), 5,57 (d, 1 H, $J = 21,0$ Hz, H-5), 5,34 (d, 1 H, $J = 16,9$ Hz, H-17), 1,94 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-19), 1,90 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-19), 1,05-0,91 (m, 12 H), 0,82-0,71 (m, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172,3, 171,5, 151,9, 149,1, 148,3, 147,2, 130,8, 130,6, 130,6, 130,1, 128,3, 128,2, 128,2, 128,0, 104,5, 75,0, 68,8, 56,3, 33,5, 7,7, 7,2, 6,4.

EJEMPLO III - Preparación de Tio-camptotecina (IDN 6070)

Se disuelve 20-OTES Tio-camptotecina (0,150 g, 0,314 mmol) en THF anhidro (10 ml) con agitación en atmósfera inerte, y se añade gota a gota a la misma posteriormente $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (0,140 ml, 0,816 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 48 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 1/1). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 2/1 y a continuación 1/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,112 g, 0,307 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

- 25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H, Ar, H-7), 8,27 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 8,13 (s, 1H, H-14), 7,97 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,86 (t, 1H, $J = 21,8$ Hz, Ar), 7,70 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 6,25 (d, 1H, $J = 16,9$ Hz, H-17), 5,62 (d, 1 H, $J = 21,0$ Hz, H-5), 5,58 (d, 1 H, $J = 21,0$ Hz, H-5), 5,37 (d, 1 H, $J = 16,9$ Hz, H-17), 3,80 (s, 1 H, OH), 1,90 (c, 2H, H-19), 1,03 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173,5, 172,6, 151,8, 149,1, 148,7, 145,5, 130,9, 130,8, 130,5, 129,9, 128,3 (2 C), 128,2, 128,0, 104,3, 72,3, 69,2, 56,3, 32,0, 7,8.

EJEMPLO IV - 20-OTES SN-38

35 Se suspende SN-38 (0,100 g, 0,255 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml), en atmósfera inerte y a la suspensión resultante se añade imidazol (0,087 g, 1,28 mmol). La mezcla se agita durante 10 minutos, posteriormente se añade gota a gota a la misma cloruro de trietilsililo (TES-Cl), (0,171 ml, 1,02 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilamino piridina (DMAP) (0,031 g, 0,255 mmol). Después de 52 h, la mezcla de reacción se evapora al vacío, monitorizando por TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$) la desaparición completa del reactivo. El sólido se redissuelve posteriormente en CH_2Cl_2 y se lava con H_2O y NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío, obteniendo de este modo el producto deseado (0,121 g, 0,240 mmol, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 40 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,26 (s a, 1 H, OH), 8,14 (d, 1 H, $J = 9,2$ Hz, Ar, H-12), 7,58 (s, 1 H, H-14), 7,49 (dd, 1H, $J_1 = 9,2$ Hz $J_2 = 2,2$ Hz, H-11), 7,46 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-9), 5,70 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz, H-17), 5,28 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz, H-17), 5,23 (s, 2H, H-5), 3,05 (c, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,97-1,81 (m, 2H, H-19), 1,32 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz, Me), 0,98-0,88 (m, 12 H), 0,77-0,68 (m, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172,1, 157,9, 156,6, 152,1, 149,0, 146,7, 144,6, 143,6, 131,9, 128,7, 126,9, 122,8, 117,9, 105,5, 98,5, 75,4, 65,9, 49,5, 32,9, 23,2, 13,5, 7,8, 7,2, 6,4.

EJEMPLO V - 10-OTBDMS-20-OTES SN-38

50 Se disuelve 20-OTES SN-38 (0,121 g, 0,240 mmol) en una mezcla anhidra de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF} = 1:1$ (8 ml) en atmósfera inerte. Se añade a esta imidazol (0,081 g, 1,20 mmol) seguido, después de 10 minutos, de cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMS-Cl), (0,144 mg, 0,957 mmol), y a continuación de 4-dimetilamino piridina (DMAP), (0,029 g, 0,240 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se evapora al vacío, monitorizando por TLC (Hexano/AcOEt = 1/1) la desaparición del reactivo. El sólido se redissuelve posteriormente en CH_2Cl_2 y se lava con H_2O y NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 1/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,127 g, 0,205 mmol, 85 %) en forma de un sólido de color

amarillo pálido.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz, Ar, H-12), 7,49 (s, 1 H, H-14), 7,40 (d, 1 H, J = 2,2 Hz, H-9), 7,38 (dd, 1 H, J₁ = 8,8 Hz J₂ = 2,5 Hz, H-11), 5,67 (d, 1 H, J = 16,5 Hz, H-17), 5,25 (d, 1 H, J = 16,5 Hz, H-17), 5,23 (s, 2H, H-5), 3,11 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 1,99-1,82 (m, 2H, H-19), 1,38 (t, 3 H, J = 7,6 Hz, Me), 1,04 (s, 9 H), 1,00-0,92 (m, 12 H), 0,78-0,69 (m, 6 H), 0,30 (s, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 171,9, 157,7, 155,1, 151,5, 150,1, 146,8, 145,6, 143,5, 132,2, 128,2, 126,9, 125,9, 118,0, 110,5, 97,7, 75,4, 66,0, 49,3, 33,2, 25,6, 23,1, 18,3, 13,7, 7,9, 7,2, 6,4, -4,3.

EJEMPLO VI - 10-OTBDMS 20-OTES TioSN-38

10 Se disuelve SN-38 10-OTBDMS 20-OTES (0,127 g, 0,205 mmol) en xileno anhidro (6 ml) con agitación en atmósfera inerte. Posteriormente se añade reactivo de Lawesson (LR), (0,075 g, 0,184 mmol) y la reacción se calienta a 90 °C. La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 23 h a 90 °C, monitorizando por TLC (Hexano/AcOEt = 2/1) la desaparición del reactivo. El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 5/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,042 g, 0,066 mmol, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,17 (d, 1H, J = 8,9 Hz, Ar, H-12), 7,96 (s, 1 H, H-14), 7,43 (d, 1 H, J = 2,6 Hz, H-9), 7,41 (dd, 1 H, J₁ = 8,8 Hz J₂ = 2,6 Hz, H-11), 6,16 (d, 1H, J = 17,1 Hz, H-17), 5,56 (d, 1H, J = 20,0 Hz, H-5), 5,50 (d, 1H, J = 20,0 Hz, H-5), 5,33 (d, 1 H, J = 16,5 Hz, H-17), 3,18 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 1,91 (c, 2H, J = 7,4 Hz, H-19), 1,41 (t, 3 H, J = 7,6 Hz, Me), 1,05 (s, 9 H), 1,03-0,92 (m, 12 H), 0,81-0,72 (m, 6 H), 0,31 (s, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 172,1, 171,5, 155,4, 149,4, 149,3, 147,4, 145,7, 143,6, 132,4, 129,9, 128,5, 126,5, 126,2, 110,5, 104,1, 75,0, 68,8, 55,8, 33,5, 25,7, 23,2, 18,4, 13,9, 7,8, 7,2, 6,5, -4,3.

20 EJEMPLO VII - 20-OTES TioSN-38

25 Se disuelve 10-OTBDMS 20-OTES TioSN-38 (0,042 g, 0,066 mmol) en THF anhidro (4 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma Et₃N•3HF (0,013 ml, 0,080 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 3 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 2/1). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 2/1 y a continuación 1/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,034 g, 0,065 mmol, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,19 (d, 1 H, J = 9,2 Hz, Ar, H-12), 7,96 (s, 1 H, H-14), 7,44 (dd, 1 H, J₁ = 8,8 Hz J₂ = 2,6 Hz, H-11), 7,43 (d, 1 H, J = 2,6 Hz, H-9), 6,16 (d, 1H, J = 17,1 Hz, H-17), 6,02 (s a, 1H, OH), 5,55 (d, 1H, J = 19,7 Hz, H-5), 5,49 (d, 1 H, J = 19,7 Hz, H-5), 5,33 (d, 1 H, J = 16,9 Hz, H-17), 3,16 (c, 2H, J = 7,8 Hz), 1,91 (c, 2H, J = 7,6 Hz, H-19), 1,39 (t, 3 H, J = 7,9 Hz, Me), 1,03-0,92 (m, 12 H), 0,81-0,72 (m, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 172,0, 171,7, 155,6, 149,1, 149,0, 147,3, 145,2, 143,7, 132,5, 130,0, 128,7, 126,7, 122,4, 105,5, 104,2, 75,1, 68,9, 55,8, 33,5, 23,1, 13,7, 7,7, 7,2, 6,4.

EJEMPLO VIII - TioSN-38 (IDN 6156)

35 Se disuelve 20-OTES TioSN-38 (0,034 g, 0,065 mmol) en THF anhidro (4 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma Et₃N•3HF (0,025 ml, 0,150 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 40 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 1/1). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 1/3), obteniendo de este modo el producto deseado (0,026 g, 0,064 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

40 RMN ¹H (THF-d₈, 400 MHz) δ 9,23 (s a, 1 H, OH), 8,06 (d, 1 H, J = 9,2 Hz, Ar, H-12), 7,88 (s, 1 H, H-14), 7,41 (d, 1 H, J = 2,8 Hz, H-9), 7,38 (dd, 1 H, J₁ = 9,2 Hz J₂ = 2,8 Hz, H-11), 6,08 (d, 1H, J = 17,2 Hz, H-17), 5,67 (s a, 1H, OH), 5,50 (s, 2H, H-5), 5,33 (d, 1 H, J = 16,8 Hz, H-17), 3,22 (c, 2H, J = 7,8 Hz), 1,90 (c, 2H, J = 7,6 Hz, H-19), 1,42 (t, 3 H, J = 7,6 Hz, Me), 0,97 (t, 3 H, J = 7,6 Hz, Me). RMN ¹³C (THF-d₈, 100 MHz) δ 173,0, 172,1, 157,5, 149,6, 149,2, 146,1, 145,0, 142,6, 132,3, 130,1, 128,9, 127,6, 122,3, 104,9, 102,3, 72,3, 68,5, 55,8, 31,7, 22,7, 13,1, 7,3.

45 EJEMPLO IX - 20-OTES Topotecán

50 Se suspende topotecán (0,100 g, 0,238 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml), en atmósfera inerte y a la suspensión resultante se añade imidazol (0,081 g, 1,19 mmol). La mezcla se agita durante 10 minutos, y posteriormente se añade gota a gota a la misma cloruro de trietilsililo (TES-Cl), (0,160 ml, 0,952 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina, (DMAP), (0,029 g 0,238 mmol). Después de 52 h, la mezcla de reacción se evapora al vacío, monitorizando por TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) la desaparición completa del reactivo. El sólido se redisuelve posteriormente en CHCl₃ y H₂O y NH₄Cl saturado, y la fase acuosa se extrae con CHCl₃ (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío, obteniendo de este modo el producto deseado (0,120 g, 0,224 mmol, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

55 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,65 (s a, 1 H), 8,26 (s, 1 H, Ar, H-7), 8,14 (d, 1 H, J = 8,8 Hz, Ar, H-12), 7,80 (d, 1 H, J = 8,8 Hz, Ar, H-11), 7,58 (s, 1 H, H-14), 5,67 (d, 1 H, J = 16,5 Hz, H-17), 5,25 (d, 1 H, J = 16,5 Hz, H-17), 5,20 (s, 2H, H-5),

4,71 (s, 2 H), 2,81 (s, 6H, 2 Me), 1,97-1,81 (m, 2H, H-19), 0,98-0,88 (m, 12 H), 0,77-0,68 (m, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 172,1, 157,9, 156,6, 152,1, 150,8, 146,8, 144,3, 134,3, 131,2, 129,9, 127,9, 123,0, 118,9, 110,1, 98,5, 75,4, 65,9, 51,1, 50,0, 43,1, 32,9, 7,8, 7,2, 6,4.

EJEMPLO X - 10-OTBDMS 20-OTES Topotecán

- 5 Se disuelve 20-OTES topotecán (0,120 g, 0,224 mmol) en una mezcla anhidra de CH₂Cl₂/THF = 1:1 (8 ml) en atmósfera inerte. Se añade imidazol (0,076 g, 1,12 mmol) seguido, después de 10 minutos, de cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMS-Cl), (0,135 mg, 0,896 mmol), y a continuación de 4-dimetilamino piridina (DMAP), (0,027 g 0,224 mmol). Después de 21 h, la mezcla de reacción se evapora al vacío, monitorizando por TLC (Hexano/AcOEt = 1/1) la desaparición del reactivo. El sólido se redissuelve posteriormente en CHCl₃ y H₂O y NH₄Cl saturado, y la fase acuosa se extrae con CHCl₃ (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 1/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,116 g, 0,179 mmol, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,26 (s, 1H, Ar, H-7), 8,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz, Ar, H-12), 7,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz, Ar, H-11), 7,59 (s, 1H, H-14), 5,64 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-17), 5,22 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-17), 5,19 (s, 2H, H-5), 4,71 (s, 2 H), 2,81 (s, 6H, 2 Me), 1,97-1,81 (m, 2H, H-19), 1,04 (s, 9 H), 0,98-0,88 (m, 12 H), 0,77-0,68 (m, 6 H), 0,30 (s, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 171,7, 157,7, 155,1, 151,5, 150,0, 146,8, 144,3, 134,3, 131,2, 129,9, 127,9, 123,0, 118,9, 110,1, 98,5, 75,4, 65,9, 51,1, 50,0, 43,9, 32,9, 25,6, 18,3, 7,8, 7,2, 6,4, -4,3.

EJEMPLO XI - 10-OTBDMS 20-OTES Tio-Topotecán

- 20 Se disuelve 10-OTBDMS 20-OTES Topotecán (0,116 g, 0,179 mmol) en xileno anhidro (6 ml) con agitación, en atmósfera inerte. Posteriormente se añade reactivo de Lawesson (LR), (0,065 g, 0,161 mmol) y la reacción se calienta a 90 °C. La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 23 h a 90 °C, monitorizando por TLC (Hexano/AcOEt = 2/1) la desaparición del reactivo. El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 5/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,047 g, 0,072 mmol, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,35 (s, 1 H, Ar, H-7), 8,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz, Ar, H-12), 7,96 (s, 1H, H-14), 7,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz, Ar, H-11), 6,16 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-17), 5,52 (d, 1 H, J = 21,0 Hz, H-5), 5,48 (d, 1 H, J = 21,0 Hz, H-5), 5,33 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-17), 4,73 (s, 2 H), 2,81 (s, 6H, 2 Me), 1,92 (c, 2H, J = 7,6 Hz, H-19), 1,04 (s, 9 H), 0,98-0,88 (m, 12 H), 0,77-0,68 (m, 6 H), 0,30 (s, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 172,5, 171,5, 155,1, 149,9, 149,4, 147,2, 144,3, 134,3, 132,1, 129,9, 127,9, 126,5, 123,0, 110,1, 104,2, 75,4, 67,9, 55,1, 50,0, 43,9, 32,9, 25,6, 18,3, 7,8, 7,2, 6,4, -4,3.

EJEMPLO XII - 20-OTES Tio-Topotecán

- 35 Se disuelve 10-OTBDMS 20-OTES Tio-Topotecán (0,047 g, 0,072 mmol) en THF anhidro (4 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma Et₃N•3HF (0,014 ml, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 4 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 2/1). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 2/1 y a continuación 1/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,039 g, 0,071 mmol, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

- 40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,36 (s, 1 H, Ar, H-7), 8,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz, Ar, H-12), 7,96 (s, 1H, H-14), 7,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz, Ar, H-11), 6,16 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-17), 6,02 (s a, 1 H, OH), 5,52 (d, 1 H, J = 21,0 Hz, H-5), 5,48 (d, 1 H, J = 21,0 Hz, H-5), 5,33 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-17), 4,73 (s, 2 H), 2,81 (s, 6H, 2 Me), 1,92 (c, 2H, J = 7,2 Hz, H-19), 0,98-0,88 (m, 12 H), 0,77-0,68 (m, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 172,5, 171,5, 155,1, 149,9, 149,4, 147,2, 144,3, 134,3, 132,1, 129,9, 127,9, 126,5, 123,0, 110,1, 104,2, 75,4, 67,9, 55,1, 50,0, 43,9, 32,9, 7,8, 7,2, 6,4.

EJEMPLO XIII - Tio-Topotecán (IDN 6180)

- 45 Se disuelve 10-OH 20-OTES Tio-Topotecán (0,039 g, 0,071 mmol) en THF anhidro (4 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma Et₃N•3HF (0,026 ml, 0,163 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 40 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 1/2). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 1/3), obteniendo de este modo el producto deseado (0,030 g, 0,069 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

- 55 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,36 (s, 1H, Ar, H-7), 8,17 (d, 1 H, J = 8,8 Hz, Ar, H-12), 7,96 (s, 1H, H-14), 7,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz, Ar, H-11), 6,16 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-17), 6,02 (s a, 1 H, OH), 5,52 (d, 1 H, J = 21,0 Hz, H-5), 5,48 (d, 1 H, J = 21,0 Hz, H-5), 5,33 (d, 1 H, J = 16,5 Hz, H-17), 4,73 (s, 2 H), 3,84 (s a, 1 H, OH), 2,81 (s, 6H, 2 Me), 1,92 (c, 2H, J = 7,6 Hz, H-19), 1,03 (t, 3 H, J = 7,6 Hz, Me). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 172,5, 171,5, 155,1, 149,9, 149,4, 147,2, 144,3, 134,3, 132,1, 129,9, 127,9, 126,5, 123,0, 110,1, 104,2, 72,4, 67,9, 55,1, 50,0, 43,9, 32,9, 7,8.

EJEMPLO XIV - Preparación de 20-OTES 10-hidroxycamptotecina

Se suspende 10-Hidroxycamptotecina (0,100 g, 0,275 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml), en atmósfera inerte y a la suspensión resultante se añade imidazol (0,225 g, 3,31 mmol). La mezcla se agita durante 10 minutos, y posteriormente se añade gota a gota a la misma cloruro de trietilsililo (TES-Cl), (0,460 ml, 2,75 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilamino piridina (DMAP) (0,068 g, 0,550 mmol). Después de 24 h la mezcla de reacción se evapora al vacío, monitorizando por TLC la desaparición completa del reactivo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$). El sólido se redissuelve posteriormente en CH_2Cl_2 y se lava con H_2O y NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío, obteniendo de este modo el producto deseado (0,124 g, 0,259 mmol, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + 5\%$ de CD_3OD , 400 MHz) δ 8,10 (s, 1H, Ar, H-7), 8,05 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, Ar), 7,50 (s, 1H, H-14), 7,39 (dd, 1H, $J_1 = 9,2$ Hz $J_2 = 2,4$ Hz, H-11), 7,11 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-9), 5,60 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz, H-17), 5,21 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz, H-17), 5,15 (s, 2H, H-5), 1,97-1,81 (m, 2H, H-19), 0,98-0,88 (m, 12 H), 0,76-0,68 (m, 6 H). RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + 5\%$ de CD_3OD , 100 MHz) δ 172,2, 157,8, 156,7, 151,8, 149,2, 146,1, 144,1, 130,9, 129,8, 129,0, 128,6, 123,2, 117,8, 108,8, 98,1, 75,4, 65,8, 50,0, 32,9, 7,7, 7,1, 6,3.

EJEMPLO XV - 10-OTBDMS-20-OTES Camptotecina

Se disuelve 10-Hidroxi-20-OTES-Camptotecina (0,105 g, 0,219 mmol) en una mezcla anhidra de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF} = 1:1$ (4 ml) y en atmósfera inerte. Se añade imidazol (0,097 g, 1,42 mmol) seguido, después de 10 minutos, de cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMS-Cl), (0,164 mg, 1,10 mmol), y a continuación de 4-dimetilamino piridina (DMAP) (0,040 g, 0,329 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se evapora al vacío, monitorizando por TLC la desaparición completa del reactivo (Ciclohexano/ $\text{AcOEt} = 1/3$). El sólido se redissuelve posteriormente en CH_2Cl_2 y se lava con H_2O y NH_4Cl saturado, y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Ciclohexano/ $\text{AcOEt} = 1/3$), obteniendo de este modo el producto deseado (0,117 g, 0,197 mmol, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,22 (s, 1H, Ar, H-7), 8,13 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, Ar, H-12), 7,51 (s, 1H, H-14), 7,39 (dd, 1H, $J_1 = 9,2$ Hz $J_2 = 2,8$ Hz, H-11), 7,22 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-9), 5,66 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-17), 5,25 (s, 2H, H-5), 5,24 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-17), 1,99-1,82 (m, 2H, H-19), 1,03 (s, 9 H), 1,00-0,92 (m, 12 H), 0,78-0,69 (m, 6 H), 0,29 (s, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172,0, 157,7, 155,1, 151,5, 150,6, 146,1, 145,1, 131,4, 129,4, 129,3, 128,7, 126,7, 118,3, 114,5, 97,7, 75,3, 66,0, 49,9, 33,1, 25,6, 18,3, 7,9, 7,2, 6,4, -4,3.

EJEMPLO XVI - 10-OTBDMS-20-OTES Tio-Camptotecina

Se disuelve 10-OTBDMS 20-OTES Camptotecina (0,350 g, 0,589 mmol) en xileno anhidro (10 ml) con agitación en atmósfera inerte. Posteriormente se añade reactivo de Lawesson (LR), (0,590 g, 1,47 mmol) y la reacción se calienta a 90 °C. La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 18 h a 95 °C, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Ciclohexano/ $\text{AcOEt} = 1/1$). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Ciclohexano/ $\text{AcOEt} = 4/1$), obteniendo de este modo el producto deseado (0,323 g, 0,530 mmol, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,28 (s, 1H, Ar, H-7), 8,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, Ar, H-12), 7,97 (s, 1H, H-14), 7,40 (dd, 1H, $J_1 = 9,2$ Hz $J_2 = 2,8$ Hz, H-11), 7,26 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-9), 6,15 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 5,58 (d, 1H, $J = 20,0$ Hz, H-5), 5,53 (d, 1H, $J = 20,0$ Hz, H-5), 5,33 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 1,91 (c, 2H, $J = 7,4$ Hz, H-19), 1,04 (s, 9 H), 1,02-0,92 (m, 12 H), 0,82-0,72 (m, 6 H), 0,30 (s, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172,1, 171,5, 155,5, 149,8, 148,6, 147,3, 145,3, 131,5, 130,1, 129,8, 129,1, 128,3, 127,0, 114,5, 104,0, 75,0, 68,8, 56,3, 33,5, 25,6, 18,3, 7,8, 7,2, 6,4, -4,3.

EJEMPLO XVII - Preparación de 10-hidroxi-Tio-Camptotecina (IDN 6181)

Se disuelve 10-OTBDMS 20-OTES Tio-camptotecina (0,320 g, 0,524 mmol) en THF anhidro (8 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (0,670 ml, 4,19 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 20 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 25/1$). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 25/1$ y a continuación 20/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,189 g, 0,498 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

RMN ^1H ($\text{THF}-d_8$, 400 MHz) δ 9,20 (s a, 1H, OH), 8,37 (s, 1H, Ar, H-7), 8,05 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, Ar, H-12), 7,89 (s, 1H, H-14), 7,39 (dd, 1H, $J_1 = 9,2$ Hz $J_2 = 2,8$ Hz, H-11), 7,22 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-9), 6,07 (d, 1H, $J = 17,2$ Hz, H-17), 5,70 (s a, 1H, OH), 5,47 (s, 2H, H-5), 5,33 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 1,89 (c, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-19), 0,97 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz, Me). RMN ^{13}C ($\text{THF}-d_8$, 100 MHz) δ 173,0, 172,1, 157,4, 149,7, 149,0, 146,1, 144,5, 131,3, 130,5, 130,2, 129,7, 128,6, 123,0, 108,9, 102,3, 72,3, 68,5, 56,5, 31,7, 7,3.

EJEMPLO XVIII -Clorhidrato de Tio-topotecán (IDN 6180)

Se disuelve 10-Hidroxi-Tio-Camptotecina (0,150 g, 0,421 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 anhidro (3,5 ml) y n-propanol (1,8 ml) con agitación en atmósfera inerte. Posteriormente, se añade gota a gota a la misma bis(dimetilamino)metano (0,092 g, 0,905 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 4 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 25/1$). Después de aproximadamente 5 h, se añade una mezcla de 0,125 g de HCl concentrado en 1 ml de n-propanol y la mezcla se hace reaccionar durante otras 16 h. El producto se filtra y se lava repetidamente con CH_2Cl_2 y Et_2O , obteniendo de este modo el producto deseado (0,168 g, 0,370 mmol, 88 %) en forma de un sólido de color rojo-naranja.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,51 (s a, 1H, OH), 9,78 (s a, 1H, OH), 9,06 (s, 1 H, Ar, H-7), 8,21 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz, Ar), 7,76 (s, 1 H, H-14), 7,72 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz, Ar), 5,91 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz, H-17), 5,50 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz, H-17), 5,49 (s, 2H, H-5), 4,73 (s, 1 H, CH_2NMe_2), 4,72 (s, 1 H, CH_2NMe_2), 2,83 (s, 3 H, Me), 2,82 (s, 3 H, Me), 1,87 (c, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-19), 0,85 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz, Me). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 172,7, 172,1, 158,8, 149,6, 148,8, 147,0, 144,2, 133,7, 130,6, 130,6, 129,9, 127,5, 123,2, 109,1, 103,6, 72,8, 68,6, 57,4, 51,1, 43,1, 31,2, 8,3.

EJEMPLO XIX - 5-F-20-OTES-Camptotecina

Se disuelve 20-OTES Camptotecina (0,100 g, 0,216 mmol) en THF anhidro (6 ml) con agitación en atmósfera inerte, y a continuación se enfría a una temperatura de -78°C y se añade gota a gota a la misma una solución 1,0 M de LiHMDS en THF (0,260 ml, 0,260 mmol). Después de 20', se añade NFSI (0,089 g, 0,281 mmol) en THF anhidro (2 ml). Después de 2 h a -78°C , se deja que la temperatura alcance 25°C y la desaparición del reactivo se monitoriza por TLC (Hexano/AcOEt = 1/2). Se observa la formación de los dos diastereómeros. Después de 3 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpe mediante la adición de NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 3/1, a continuación 2/1 y finalmente 1/1), obteniendo de este modo una mezcla de los dos isómeros (0,101 g, 0,210 mmol, 97 %,) (relación de isómeros 1:1) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Los dos isómeros se separan mediante cromatografía adicional. En orden de elución:

1^{er} diastereómero: RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,52 (s, 1 H, Ar, H-7), 8,25 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,96 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,87 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,69 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,47 (d, 1 H, $^1J_{\text{HF}} = 61,2$ Hz, H-5), 7,45 (s, 1 H, H-14), 5,62 (d, 1 H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 5,22 (d, 1 H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 2,02-1,84 (m, 2H, H-19), 1,03-0,93 (m, 12 H), 0,80-0,71 (m, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171,4, 157,5, 152,3, 151,1, 150,2 (d, $J = 1,5$ Hz), 150,3 (d, $J = 1,5$ Hz), 143,6 (d, $J = 5,3$ Hz), 133,7, 131,7, 130,2, 128,9, 128,4, 127,9 (d, $J = 15,0$ Hz), 126,3 (d, $J = 15,0$ Hz), 121,8, 98,9, 93,8 (d, $^1J_{\text{CF}} = 213,2$ Hz, C-5), 75,1, 65,7, 33,1, 7,8, 7,2, 6,4.

2^o diastereómero: RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H, Ar, H-7), 8,25 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,96 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,87 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,68 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,51 (d, 1H, $^1J_{\text{HF}} = 60,8$ Hz, H-5), 7,42 (s, 1H, H-14), 5,62 (d, 1 H, $J = 17,2$ Hz, H-17), 5,20 (d, 1H, $J = 17,2$ Hz, H-17), 2,02-1,82 (m, 2H, H-19), 1,04-0,93 (m, 12 H), 0,80-0,71 (m, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171,2, 157,8, 152,5, 151,2, 150,3, 143,7, 133,7 (d, $J = 2,4$ Hz), 131,7, 130,2, 128,9, 128,3, 127,9 (d, $J = 2,3$ Hz), 126,3 (d, $J = 16,7$ Hz), 121,8 (d, $J = 1,5$ Hz), 99,0, 93,8 (d, $^1J_{\text{CF}} = 214,8$ Hz, C-5), 75,0, 65,8, 33,3, 7,9, 7,1, 6,4.

EJEMPLO XX- Preparación del 1^{er} diastereómero de 5-F-20-OH-camptotecina

Se disuelve el primer diastereómero de 5-F-20-OTES-camptotecina (0,025 g, 0,052 mmol) en THF anhidro (5 ml) con agitación en atmósfera inerte. Posteriormente se añade gota a gota a la misma $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (0,060 ml, 0,368 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 28 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 1/2). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se cromatografía (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 1/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,019 g, 0,051 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,52 (s, 1 H, Ar, H-7), 8,25 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,96 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,87 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,69 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,59 (s, 1 H, H-14), 7,46 (d, 1 H, $^1J_{\text{HF}} = 61,2$ Hz, H-5), 5,69 (d, 1 H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 5,26 (d, 1 H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 3,87 (s a, 1 H, OH), 2,01-1,81 (m, 2H, H-19), 1,05 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173,5, 157,6, 151,1, 151,0, 150,2, 144,1, 133,9, 131,9, 130,0, 129,0, 128,5, 127,8, 126,4, 121,7, 98,8, 93,8 (d, $^1J_{\text{CF}} = 214,0$ Hz, C-5), 72,5, 66,0, 31,5, 7,8.

EJEMPLO XXI - Preparación del 2^o diastereómero de 5-F-20-OH-camptotecina

Se disuelve el segundo diastereómero de 5-F-20-OTES-camptotecina (0,025 g, 0,052 mmol) en THF anhidro (5 ml) con agitación en atmósfera inerte, y se añade gota a gota a la misma posteriormente $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (0,060 ml, 0,368 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 28 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 1/2). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se cromatografía (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 1/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,018 g, 0,050 mmol, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,52 (s, 1 H, Ar, H-7), 8,24 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,96 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,88 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,69 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,56 (s, 1H, H-14), 7,51 (d, 1H, $^1J_{\text{HF}} = 60,4$ Hz, H-5), 5,69 (d, 1H, $J =$

16,4 Hz, H-17), 5,25 (d, 1 H, $J = 16,4$ Hz, H-17), 3,87 (s a, 1 H, OH), 1,98-1,78 (m, 2H, H-19), 1,04 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173,3, 157,7, 151,2, 151,2, 150,2, 144,2, 133,8, 131,9, 130,0, 129,0, 128,5, 127,8, 126,4, 121,6, 98,9, 93,7 (d, $^1J_{\text{CF}} = 214,0$ Hz, C-5), 72,5, 66,1, 31,6, 7,8.

EJEMPLO XXII - Preparación de 5-N3-20-OTES-camptotecina

- 5 Se disuelve 20-OTES Camptotecina (0,100 g, 0,216 mmol) en THF anhidro (6 ml) con agitación en atmósfera inerte, y a continuación se enfría a una temperatura de -78°C y se añade gota a gota a la misma una solución 1,0 M de LiHMDS en THF (0,260 ml, 0,260 mmol). Después de 20 min, se añade tosilaída (TsN_3) (0,055 g, 0,281 mmol) en THF anhidro (2 ml). Después de 2 h a -78°C , se deja que la temperatura alcance 25°C y la desaparición del reactivo se monitoriza por TLC (Hexano/AcOEt = 2/1). Se observa la formación de los dos diastereómeros. Después de 2 h 30 min a
- 10 temperatura ambiente, la reacción se interrumpe mediante la adición de NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío. El residuo, que consiste en los dos diastereómeros, se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 3/1, a continuación 2/1 y finalmente 1/1), obteniendo de este modo (0,106 g, 0,210 mmol, 97 %) de una mezcla de los dos isómeros (relación de los isómeros 1:1) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Los dos isómeros se separan
- 15 mediante cromatografía adicional. En orden de elución:

- 1^{er} diastereómero: RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,45 (s, 1H, Ar, H-7), 8,25 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,95 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,86 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,68 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,49 (s, 1 H, H-14), 6,97 (s, 1 H, H-5), 5,65 (d, 1 H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 5,26 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 2,01-1,84 (m, 2H, H-19), 1,03-0,94 (m, 12 H), 0,80-0,71 (m, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171,6, 158,3, 152,2, 150,8, 150,0, 144,0, 132,9, 131,4, 130,1, 128,6, 128,3, 128,2, 128,1, 120,8, 98,7, 75,4, 75,2, 65,7, 33,1, 7,9, 7,2, 6,4.
- 20 2^o diastereómero: RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,45 (s, 1 H, Ar, H-7), 8,24 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,95 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,86 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,68 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,46 (s, 1 H, H-14), 6,99 (s, 1 H, H-5), 5,66 (d, 1 H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 5,22 (d, 1 H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 2,02-1,84 (m, 2H, H-19), 1,03-0,94 (m, 12 H), 0,80-0,71 (m, 6 H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171,4, 158,4, 152,3, 150,9, 150,0, 144,0, 132,9, 131,4, 130,1, 128,6, 128,3, 128,2, 128,1, 120,8, 98,7, 75,3, 75,1, 65,8, 33,3, 7,9, 7,2, 6,4.
- 25

EJEMPLO XXIII - Preparación del 1^{er} diastereómero de 5-N3-20-OH-camptotecina

- Se disuelve el diastereómero 1 de 5-N3-20-OTES-camptotecina (0,070 g, 0,139 mmol) en THF anhidro (6 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (0,170 ml, 1,016 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 26 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición
- 30 del reactivo (Hexano/AcOEt = 1/1). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 1/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,053 g, 0,136 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,44 (s, 1H, Ar, H-7), 8,24 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,93 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,85 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,67 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,63 (s, 1H, H-14), 6,97 (s, 1H, H-5), 5,70 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 5,29 (d, 1 H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 3,99 (s a, 1 H, OH), 2,00-1,84 (m, 2H, H-19), 1,04 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173,6, 158,3, 150,8, 150,7, 149,8, 144,4, 133,1, 131,5, 129,9, 128,6, 128,3, 128,3, 128,1, 120,6, 98,6, 75,4, 72,7, 66,0, 31,5, 7,8.
- 35

EJEMPLO XXIV - Preparación del 2^o diastereómero de 5-N3-camptotecina

- Se disuelve el diastereómero 2 de 5-N3-20-OTES-camptotecina (0,055 g, 0,109 mmol) en THF anhidro (6 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (0,135 ml, 0,820 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 26 h a temperatura ambiente, monitorizando la desaparición del
- 40 reactivo de partida por TLC (Hexano/AcOEt = 1/1). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 1/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,042 g, 0,107 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,45 (s, 1 H, Ar, H-7), 8,23 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,95 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,85 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,68 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz, Ar), 7,60 (s, 1H, H-14), 7,00 (s, 1H, H-5), 5,74 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 5,28 (d, 1 H, $J = 16,8$ Hz, H-17), 3,86 (s a, 1 H, OH), 1,98-1,82 (m, 2H, H-19), 1,04 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173,4, 158,4, 150,9, 150,7, 149,8, 144,5, 133,0, 131,5, 129,9, 128,6, 128,4, 128,3, 128,1, 120,6, 98,6, 75,3, 72,6, 66,1, 31,6, 7,8.
- 45

EJEMPLO XXV - Preparación de 5-NH₂-camptotecina

- Se disuelve el diastereómero 2 de 5-N3-20-OH-camptotecina (0,050 g, 0,129 mmol) en una mezcla de THF anhidro (1,5 ml) y MeOH anhidro (6 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade Pd/C (14 mg ~ 10 %) y se realizan dos ciclos de vacío/ H_2 (presión de globo de H_2). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 3 h a temperatura ambiente monitorizando por TLC (Hexano/AcOEt = 1/3) la desaparición del reactivo, y a continuación se
- 55 filtra a través de Celite y se lava con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). El disolvente se retira por evaporación al vacío. La espectroscopía por RMN ^1H de la reacción en bruto revela la presencia del producto deseado en forma de una mezcla 1:1 de dos epímeros en la posición C5. La cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 35/1 y a continuación 25/1)

permite recuperar la mezcla de los dos diastereómeros (0,046 g, 0,126 mmol, 98 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,48 (s, 1H, Ar, H-7), 8,22-8,17 (m, 1H, Ar), 7,95-7,90 (m, 1 H, Ar), 7,85-7,78 (m, 1 H, Ar), 7,68-7,60 (m, 1 H, Ar), 7,58 (s, 0,5 H, H-14), 7,54 (s, 0,5 H, H-14), 6,50 (s, 0,5 H, H-5), 6,47 (s, 0,5 H, H-5), 5,74-5,64 (m, 1H, H-17), 5,28-5,22 (m, 1H, H-17), 4,00-2,40 (s a, 3 H, OH + NH₂), 1,98-1,82 (m, 2H, H-19), 1,07-1,01 (m, 3 H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 173,8 (2 C), 158,5 (2 C), 151,2 (2 C), 150,4 (2 C), 149,7 (2 C), 144,5 (2 C), 132,7 (2 C), 131,0 (2 C), 129,8 (2 C), 128,5 (2 C), 128,3 (2 C), 128,0 (2 C), 127,8 (2 C), 120,2 (2 C), 113,8 (2 C), 97,7 (2 C), 72,7 (2 C), 66,3, 66,0, 31,5 (2 C), 7,8, 7,8.

EJEMPLO XXVI - 5-di-t-Butoxicarbonilhidrazino-20-OTES-camptotecina

Se disuelve 20-OTES Camptotecina (0,100 g, 0,216 mmol) en THF anhidro (6 ml) con agitación en atmósfera inerte, y a continuación se enfría a una temperatura de -78 °C y se añade gota a gota a la misma una solución 1,0 M de LiHMDS en THF (0,281 ml, 0,281 mmol). Después de 20', se añade azodicarboxilato de di-terc-butilo (DTBAC) (0,075 g, 0,324 mmol) en THF anhidro (2 ml). Después de 4 h a -78 °C, la desaparición del reactivo se monitoriza por TLC (Hexano/AcOEt = 3/1). Se observa la formación de los dos diastereómeros. La reacción se interrumpe mediante la adición de NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 3/1), obteniendo de este modo una mezcla de los dos isómeros (0,145 g, 0,210 mmol, 97 %). Los dos isómeros se separan mediante cromatografía adicional. En orden de elución:

1^{er} diastereómero: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,80 (s a, 1 H, Ar), 8,23 (d, 1 H, J = 8,4 Hz, Ar), 8,01 (d a, 1 H, Ar), 7,90-7,71 (m, 2H, Ar), 7,70-7,45 (m, 2H, Ar + H-14), 6,52 (s a, 1H, H-5), 5,61 (d, 1H, J = 16,8 Hz, H-17), 5,23 (d, 1H, J = 16,8 Hz, H-17), 2,03-1,81 (m, 2H, H-19), 1,79-1,08 (s a, 18 H), 1,06-0,92 (m, 12 H), 0,80-0,70 (m, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 171,7, 157,8, 155,5, 155,5, 152,0, 152,0, 151,2, 149,4, 145,0, 132,1, 130,6, 130,0, 128,7, 128,4, 127,9, 119,9, 98,2, 82,7, 81,5, 79,7, 75,2, 65,7, 33,2, 28,3, 27,6, 7,7, 7,2, 6,4.

2^o diastereómero: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,79 (s a, 1 H, Ar), 8,23 (d, 1 H, J = 8,4 Hz, Ar), 8,01 (d a, 1 H, Ar), 7,85-7,76 (m, 2H, Ar), 7,65 (t a, 1 H, J = 8,4 Hz, Ar), 7,52 (s, 1H, H-14), 6,54 (s a, 1H, H-5), 5,61 (d, 1H, J = 16,8 Hz, H-17), 5,22 (d, 1H, J = 16,8 Hz, H-17), 2,03-1,82 (m, 2H, H-19), 1,76-1,08 (s a, 18 H), 1,04-0,92 (m, 12 H), 0,80-0,70 (m, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 171,5, 157,9, 155,5, 155,5, 152,3, 152,0, 151,2, 149,4, 145,1, 132,1, 130,6, 130,0, 128,7, 128,4, 127,9, 119,9, 98,2, 82,9, 81,5, 79,6, 75,2, 65,8, 33,3, 28,3, 27,4, 7,8, 7,2, 6,4.

EJEMPLO XXVII - Preparación del 1^{er} diastereómero de 5-di-t-butoxicarbonilhidrazino-20-OH-camptotecina

Se disuelve el primer diastereómero de 5-di-t-Butoxicarbonilhidrazino-20-OTES-camptotecina (0,050 g, 0,072 mmol) en THF anhidro (4 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma Et₃N·3HF (0,088 ml, 0,542 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 35 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 3/2). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 3/2), obteniendo de este modo el compuesto deseado (0,041 g, 0,071 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

El producto se purifica adicionalmente por cristalización en CH₂Cl₂/Pentano = 1/50.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,77 (s a, 1 H, Ar), 8,16 (d a, 1 H, J = 8,0 Hz, Ar), 7,97 (s a, 1 H, Ar), 7,86-7,50 (m, 4 H, Ar), 6,51 (s a, 1 H, H-5), 5,66 (d, 1 H, J = 16,4 Hz, H-17), 5,24 (d, 1 H, J = 16,4 Hz, H-17), 3,86 (s a, 1 H, OH), 2,00-1,80 (m, 2H, H-19), 1,79-1,13 (s a, 18 H), 1,03 (t, 3 H, J = 7,6 Hz, Me). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 173,7, 157,9, 155,5, 155,5, 152,1, 151,3, 150,7, 149,6, 145,7, 132,3, 130,7, 129,9, 128,7, 127,9, 127,6, 120,0, 97,9, 82,8, 81,6, 79,7, 72,7, 66,1, 31,8, 28,3, 27,7, 7,7.

EJEMPLO XXVIII- Preparación del 2^o diastereómero de 5-di-t-butoxicarbonilhidrazino-20-OH-camptotecina

Se disuelve el 2^o diastereómero de 5-di-t-Butoxicarbonilhidrazino-20-OTES-camptotecina (0,050 g, 0,072 mmol) en THF anhidro (4,5 ml) con agitación en atmósfera inerte, y se añade gota a gota a la misma posteriormente Et₃N·3HF (0,088 ml, 0,542 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 35 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 3/2). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 3/2), obteniendo de este modo el compuesto deseado (0,040 g, 0,069 mmol, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

El producto se purifica adicionalmente por cristalización en CH₂Cl₂/Pentano = 1/50.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,79 (s a, 1 H, Ar), 8,22 (d a, 1 H, J = 8,4 Hz, Ar), 7,99 (s a, 1 H, Ar), 7,88-7,50 (m, 4 H, Ar), 6,53 (s a, 1 H, H-5), 5,65 (d, 1 H, J = 16,4 Hz, H-17), 5,26 (d, 1 H, J = 16,4 Hz, H-17), 3,80 (s a, 1 H, OH), 2,00-1,80 (m, 2H, H-19), 1,79-1,13 (s a, 18 H), 1,03 (t, 3 H, J = 7,2 Hz, Me). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 173,6, 157,9, 155,4, 155,4, 152,1, 151,3, 150,8, 149,5, 145,6, 132,3, 130,8, 129,8, 128,7, 127,9, 127,8, 119,8, 98,0, 83,0, 81,5, 79,7, 72,7, 66,3, 31,8, 28,3, 27,7, 7,8.

EJEMPLO XXIX - Preparación de 5-dibenciloxicarbonilhidrazino-20-OTES-camptotecina

Se disuelve Camptotecina 20-OTES (0,100 g, 0,216 mmol) en THF anhidro (6 ml) con agitación en atmósfera inerte, y a continuación se enfría a una temperatura de -78 °C y se añade gota a gota a la misma una solución 1,0 M de LiHMDS en THF (0,281 ml, 0,281 mmol). Después de 20', se añade azodicarboxilato de dibencilo (0,097 g, 0,324 mmol) en THF anhidro (2 ml). Después de 3 h a -78 °C, se deja que la temperatura alcance 25 °C y la desaparición del reactivo se monitoriza por TLC (Hexano/AcOEt = 3/1). Se observa la formación de los dos diastereómeros. Después de 90 min a temperatura ambiente, la reacción se interrumpe mediante la adición de NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 4/1 y a continuación 7/2), obteniendo de este modo un sólido de color amarillo pálido (0,161 g, 0,212 mmol, 98 %). Los dos isómeros se separan mediante cromatografía adicional. En orden de elución:

1^{er} diastereómero: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,70 (s a, 1H, Ar), 8,39 (s a, 1 H, Ar), 8,22 (d a, 1H, J = 7,6 Hz, Ar), 7,95 (d a, 1 H, J = 7,6 Hz, Ar), 7,83 (t a, 1 H, J = 7,6 Hz, Ar), 7,65 (t a, 1 H, J = 7,6 Hz, Ar), 7,64-7,00 (m, 11 H, Ar + H-14), 6,49 (s a, 1H, H-5), 5,57 (d, 1 H, J = 16,4 Hz, H-17), 5,47-4,44 (m, 5 H), 1,98-1,82 (m, 2H, H-19), 1,02-0,89 (m, 12 H), 0,80-0,70 (m, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 171,6, 158,0, 156,3, 156,3, 153,0, 152,2, 151,0, 149,6, 144,8, 135,3, 132,1, 130,6, 130,0, 128,6-127,8 (11 C), 119,9, 98,4, 79,5, 75,2, 68,4, 67,9, 65,6, 33,0, 7,9, 7,2, 6,4.

2^o diastereómero: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,85 (s a, 1 H, Ar), 8,58 (s a, 1 H, Ar), 8,20 (s a, 1H, Ar), 7,93 (s a, Ar), 7,81 (t a, 1 H, J = 7,6 Hz, Ar), 7,63 (t a, 1 H, J = 7,6 Hz, Ar), 7,56-6,90 (m, 11 H, Ar + H-14), 6,52 (s a, 1 H, H-5), 5,55 (d, 1H, J = 16,8 Hz, H-17), 5,44-4,71 (m, 5 H), 1,98-1,80 (m, 2H, H-19), 1,05-0,90 (m, 12 H), 0,81-0,70 (m, 6 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 171,5, 157,9, 156,4, 156,4, 152,9, 152,4, 150,9, 149,4, 144,8, 135,3, 132,1, 130,6, 129,9, 128,6-127,8 (11 C), 119,9, 98,5, 79,3, 75,2, 68,4, 67,8, 65,6, 32,9, 7,8, 7,2, 6,4.

EJEMPLO XXX - Preparación del 1^{er} diastereómero de 5-dibenciloxicarbonilhidrazino-20-OH-camptotecina

Se disuelve el 1^{er} diastereómero de 5-dibenciloxicarbonilhidrazino-20-OTES-camptotecina (0,140 g, 0,184 mmol) en THF anhidro (6 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma Et₃N·3HF (0,225 ml, 1,380 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 52 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 1/3). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 1/1 y a continuación 2/3), obteniendo de este modo (0,113 g, 0,175 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El producto se purifica adicionalmente por cristalización en CH₂Cl₂/Pentano = 1/50.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,67 (s a, 1 H, Ar), 8,39 (s a, 1 H, Ar), 8,12 (d a, 1 H, J = 7,6 Hz, Ar), 7,95 (s a, 1 H, Ar), 7,74 (t a, 1 H, J = 7,6 Hz, Ar), 7,65-6,66 (m, 12H, Ar + H-14), 6,48 (s a, 1H, H-5), 5,55 (d, 1H, J = 16,0 Hz, H-17), 5,42-4,44 (m, 5 H), 3,86 (s a, 1 H, OH), 1,92-1,72 (m, 2H, H-19), 0,95 (t, 3 H, J = 7,6 Hz, Me). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 173,5, 158,0, 156,2, 156,0, 153,0, 150,9, 150,9, 149,5, 145,3, 135,4, 132,2, 130,7, 129,8, 128,7-127,8 (11 C), 119,9, 98,2, 79,6, 72,7, 68,5, 68,0, 165,9, 31,6, 7,8.

EJEMPLO XXXI - Preparación del 2^o diastereómero de 5-dibenciloxicarbonilhidrazino-20-OH-camptotecina

Se disuelve el 2^o diastereómero de 5-dibenciloxicarbonilhidrazino-20-OTES-camptotecina (0,140 g, 0,184 mmol) se disuelve en THF anhidro (6 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma Et₃N·3HF (0,150 ml, 0,921 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 55 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC la desaparición del reactivo (Hexano/AcOEt = 3/2). El disolvente se retira por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 1/1), obteniendo de este modo el compuesto deseado (0,113 g, 0,175 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El producto se purifica adicionalmente por cristalización en CH₂Cl₂/Pentano = 1/50.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,71 (s a, 1H, Ar), 8,34 (s a, 1H, Ar), 8,18 (s a, 1 H, Ar), 7,94 (s a, 1H, Ar), 7,79 (t a, 1 H, J = 7,6 Hz, Ar), 7,70-6,70 (m, 12H, Ar + H-14), 6,52 (s a, 1H, H-5), 5,53 (d, 1H, J = 16,4 Hz, H-17), 5,44-4,48 (m, 5 H), 3,87 (s a, 1H, OH), 1,90-1,70 (m, 2H, H-19), 0,99 (t, 3 H, J = 7,6 Hz, Me). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 173,4, 158,0, 156,3, 156,1, 153,0, 151,0, 150,9, 149,6, 145,3, 135,5, 132,3, 130,8, 129,8, 128,7, 127,8 (11 C), 119,8, 98,4, 79,5, 72,7, 68,5, 67,8, 66,0, 31,6, 7,7.

EJEMPLO XXXII - Preparación de 20-OTES-Gimatecán

Se disuelve gimatecán (0,040 g, 0,089 mmol) en dimetilformamida anhidra (4 ml), en atmósfera inerte, y se añade imidazol (0,030 g, 0,445 mmol). La mezcla se agita durante 10 minutos, y posteriormente se añade gota a gota a la misma cloruro de trietilsililo (TES-Cl) (0,060 ml, 0,358 mmol), seguido de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,01 g, 0,089 mmol). Después de 75 h, la mezcla de reacción se evapora al vacío, monitorizando por TLC (Hexano/AcOEt = 1/1) la desaparición completa del reactivo. El sólido se redissuelve posteriormente en CH₂Cl₂ y H₂O y NH₄Cl saturado, y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, Hexano/AcOEt = 1/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,048 g, 0,085 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. (Mezcla E/Z = 70/30).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,02 (s, 1 H, CH=NE) 8,29 (d, 1 H, $J = 8,42$ Hz, Ar, H-12E + H-12Z), 8,23 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-9E), 8,00 (s, 1H, CH=N Z), 7,99 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz, H-9Z), 7,83 (t, 1 H, $J = 7,4$ Hz, H-11E + H-11Z), 7,68 (t, 1 H, $J = 7,4$ Hz, H-10E + H-10Z), 7,57 (s, 1H, H-14E + H-14Z), 5,67 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz, H-17E + H-17Z), 5,43 (s, 2H, H-5E), 5,26 (d, 1 H, $J = 16,4$ Hz, H-17E), 5,25 (d, 1 H, $J = 16,4$ Hz, H-17Z), 5,20 (s, 2H, H-5Z), 2,00-1,84 (m, 2H, H-19E + H-19Z), 1,50 (s, 9 H, O^tBuE), 1,35 (s, 9 H, O^tBuZ), 1,02-0,94 (m, 12H, E + Z), 0,80-0,70 (m, 6H, E + Z). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171,9 (E + Z, C-21), 157,5 (E + Z, C-16a), 152,5 (E), 152,3 (Z), 151,3 (E + Z), 149,7 (E), 149,0 (Z), 145,7 (E + Z), 142,2 (CH=N E), 139,4 (CH=N Z), 132,9 (E), 132,1 (Z), 130,9 (E, CH, Ar), 130,6 (Z, CH, Ar), 130,3 (Z, CH, Ar), 130,1 (E, CH, Ar), 128,1 (E + Z, CH, Ar), 125,6 (Z), 125,4 (E), 124,7 (Z, CH, Ar), 122,8 (E, CH, Ar), 119,1 (Z), 118,9 (E), 98,3 (Z, C-14), 98,1 (E, C-14), 81,4 (E, OC(CH₃)₃), 81,2 (Z, OC(CH₃)₃), 75,3 (E + Z, C-20), 66,0 (E + Z, C-17), 52,7 (E, C-5), 51,2 (Z, C-5), 33,3 (E, C-19), 33,2 (Z, C-19), 27,6 (OC(CH₃)₃ E), 27,5 (OC(CH₃)₃ Z), 7,9 (E + Z C-18), 7,2 (E + Z), 6,4 (E + Z).

EJEMPLO XXXIII - Preparación de 20-OTES-Tio-Gimatecán

Se disuelve 20-OTES Gimatecán (0,080 g, 0,143 mmol) en xileno anhidro (6 ml) con agitación y atmósfera inerte. Posteriormente se añade reactivo de Lawesson (LR), (0,087 g, 0,214 mmol), y la reacción se calienta a 90 °C. La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 18 h a 90 °C, monitorizando por TLC (Hexano/AcOEt = 3/1) la desaparición del reactivo. El disolvente se evapora al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 4/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,060 g, 0,102 mmol, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,06 (s, 1 H, CH=NE) 8,33 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar, H-12E), 8,27 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz, H-9E), 8,02 (s, 1 H, H-14 E), 7,87 (t, 1 H, $J = 7,4$ Hz, H-11E), 7,73 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-10E), 7,57 (s, 1H, H-14E + H-14Z), 6,18 (d, 1H, $J = 17,2$ Hz, H-17E), 5,73 (s, 2H, H-5E), 5,35 (d, 1 H, $J = 17,2$ Hz, H-17E), 1,93 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-19E), 1,55 (s, 9 H, O^tBuE), 1,06-0,92 (m, 12H, E), 0,82-0,72 (m, 6H, E). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172,4, 171,5, 151,8, 149,8, 148,0, 146,9, 141,9, 132,3, 131,0, 130,7, 130,3, 128,4, 125,6, 125,1, 122,9, 104,3, 81,8, 75,0, 68,9, 59,2, 33,6, 27,6, 7,8, 7,2, 6,5.

EJEMPLO XXXIV - Preparación de Tio-Gimatecán

Se disuelve 20-OTES Tio-Gimatecán (0,060 g, 0,104 mmol) en THF anhidro (8 ml) con agitación en atmósfera inerte, y posteriormente se añade gota a gota a la misma $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (0,127 ml, 0,780 mmol). La mezcla de reacción se hace reaccionar durante 18 h a temperatura ambiente, monitorizando por TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 25/1$) la desaparición del reactivo. El disolvente se evapora al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , Hexano/AcOEt = 2/1), obteniendo de este modo el producto deseado (0,048 g, 0,102 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,02 (s, 1H, CH=N E) 8,28 (d, 1H, $J = 8,42$ Hz, Ar, H-12E + H-12Z), 8,23 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-9E), 8,09 (s, 1H, H-14E + H-14Z), 8,08 (s, 1 H, CH=NZ), 8,04 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz, H-9Z), 7,85 (t, 1 H, $J = 7,4$ Hz, H-11E + H-11Z), 7,70 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-10E + H-10Z), 6,26 (d, 1 H, $J = 16,8$ Hz, H-17E), 6,24 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, H-17Z), 5,67 (s, 2H, H-5E), 5,51 (s, 2H, H-5Z), 5,37 (d, 1 H, $J = 16,4$ Hz, H-17E + H-17Z), 3,87 (s, 1 H, OH), 1,89 (c, 2H, H-19E + H-19Z), 1,55 (s, 9H, O^tBuZ), 1,42 (s, 9H, O^tBu Z), 1,03 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz, H-18 Z), 1,02 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz, H-18 E). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173,5, 172,5, 151,7, 149,7, 148,4, 145,2, 141,9 (CH=N E), 139,0 (CH=N Z), 132,3, 130,8, 130,6, 130,5, 128,5, 125,5, 125,0, 122,9, 104,0, 81,8, 72,3, 69,3, 59,2, 32,1, 27,6, 7,7.

EJEMPLO XXXV - Ensayo de inhibición de crecimiento celular

Se cultivaron células H460 de tumor de pulmón macrocítico humano en medio RPMI-1640 que contenía un 10 % de suero de ternera fetal. Se determinó la sensibilidad celular mediante el ensayo de inhibición de crecimiento después de 1 o 72 h de exposición de fármaco. Se recogieron las células en crecimiento logarítmico y se sembraron por duplicado en placas de 6 pocillos. Veinticuatro horas después de la siembra, las células se expusieron a los fármacos y se contaron con un contador Coulter 72 horas después de la exposición a los fármacos para la determinación de los valores de Cl_{50} . El valor de Cl_{50} se define como la concentración que inhibe en un 50 % el crecimiento celular en comparación con el crecimiento de los controles sin tratar.

EJEMPLO XXXVI - Ensayo de ruptura de ADN dependiente de topoisomerasa-I

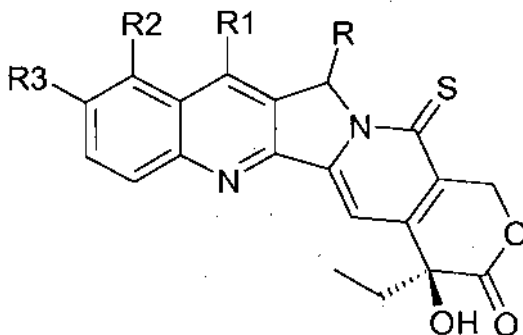
Se determinaron las rupturas de ADN usando un gel purificado BamHI-EcoRI DNA SV40 de 751 pb (Beretta GL, Binaschi M, Zagni y, Capuani L, Capranico G. Tethering a type IB topoisomerase to a DNA site by enzyme fusion to a heterologous site-selective DNA-binding protein domain. Cancer Res 1999; 59:3689-97). Los fragmentos de ADN se marcaron únicamente en 3'. La reacción de ruptura de ADN (20.000 cpm/muestra) se realizó en 20 ml de Tris-HCl 10 mM (pH 7,6), KCl 150 mM, MgCl_2 5 mM, 15 $\mu\text{g/ml}$ de BSA, tiotreitól 0,1 mM, y la enzima humana recombinante (longitud completa top1) durante 30 min a 37 °C. Las reacciones se bloquearon usando un 0,5 % de SDS y 0,3 mg/ml de proteinasa K durante 45 min a 42 °C. Se sometió a ensayo la persistencia del daño de ADN a diferentes tiempos añadiendo NaCl 0,6 M después de incubación de 30 min con fármaco 10 μM . Después de precipitación, se resuspendió el ADN en tampón de desnaturalización (formamida al 80 %, NaOH 10 mM, EDTA 0,01 M y 1 mg/ml de colorante) antes de la siembra en gel de desnaturalización (poliacrilamida al 7 % en tampón TBE). Se midieron todos los niveles de ruptura de ADN por medio de un equipo Phosphorimager modelo 425 (Molecular Dynamics) (Dallavalle

S, Ferrari A, Biasotti B, y col. Novel 7-oxyiminomethyl camptothecin derivatives with potent *in vitro* and *in vivo* antitumor activity. J Med Chem 2001; 44:3264-74).

Persistencia del daño de ADN (%)				
Compuestos	Tiempo (min)			
	0	1	5	10
Topotecán	100	65	20	10
Camptotecina	100	58	23	20
SN38	100	60	33	28
IDN 6070	100	33	10	10
IDN 6181	100	88	50	22
IDN 6156	100	100	80	60
IDN 6092	100	35	18	15

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I:



(I)

en la que:

- 5 R es F, Cl, Br, I, -N₃, NH₂, -NR'R'', -COOR', -CONR'R'', -NHR'''-NR'R'' en los que R', R'' y R''' pueden ser H, alquilo, arilo, arilalquilo, acilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo;
 R₁ es alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, nitrilo, -NH-O-alquilo, -NH-O-arilo, sililalquilo;
 R₂ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, aminoalquilo;
 R₃ es hidrógeno, alcoxi, aminoalquilo,
 10 en los que los grupos alquilo, acilo, alcoxi, aminoalquilo o -NH-O-alquilo pueden contener de 1 a 8 átomos de carbono, en una cadena lineal o ramificada, y los grupos arilo y ariloxi pueden contener de 5 a 10 átomos de carbono;

las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, diastereómeros de los mismos y las mezclas correspondientes.

- 15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los grupos alquilo, acilo, alcoxi, aminoalquilo o -NH-O-alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

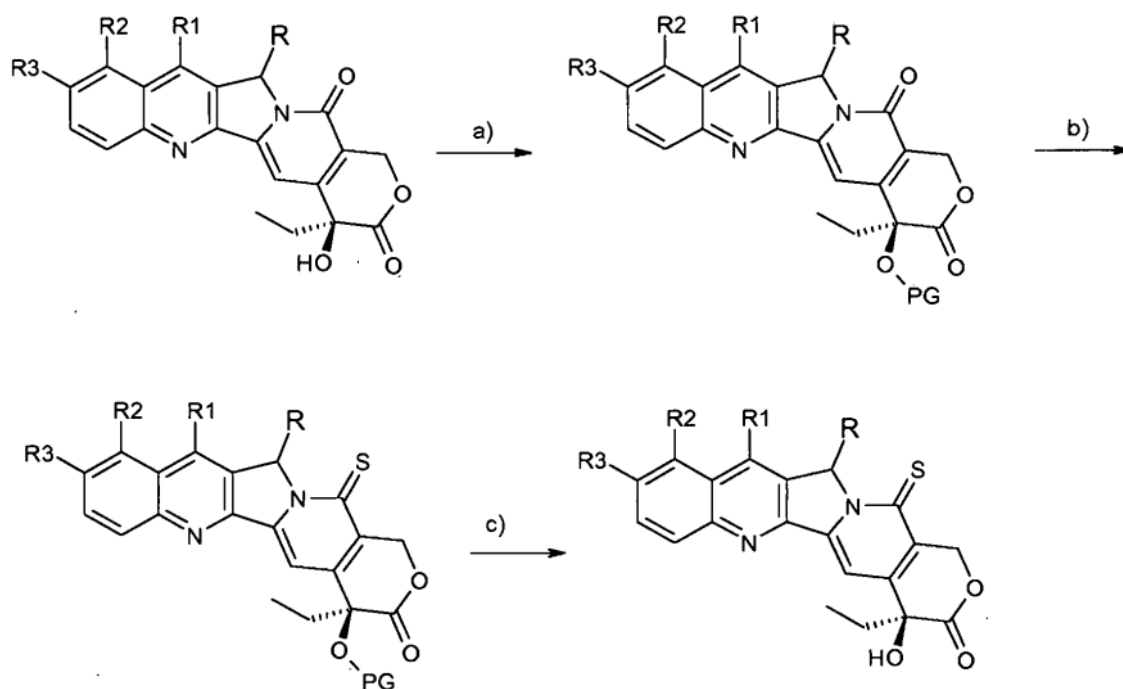
3. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 20 a) tio-camptotecina;
 b) tio-homocamptotecina;
 c) tioSN38;
 d) tio-topotecán;
 e) tioirinotecán;
 f) tiogimatecán.

- 25 4. Un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I), que comprende las etapas mostradas en el Esquema I, en el que:

- a) protección de grupos hidroxilo precursores;
 b) conversión del anillo de piridona en un anillo de tiopiridona;
 c) retirada de los grupos protectores;

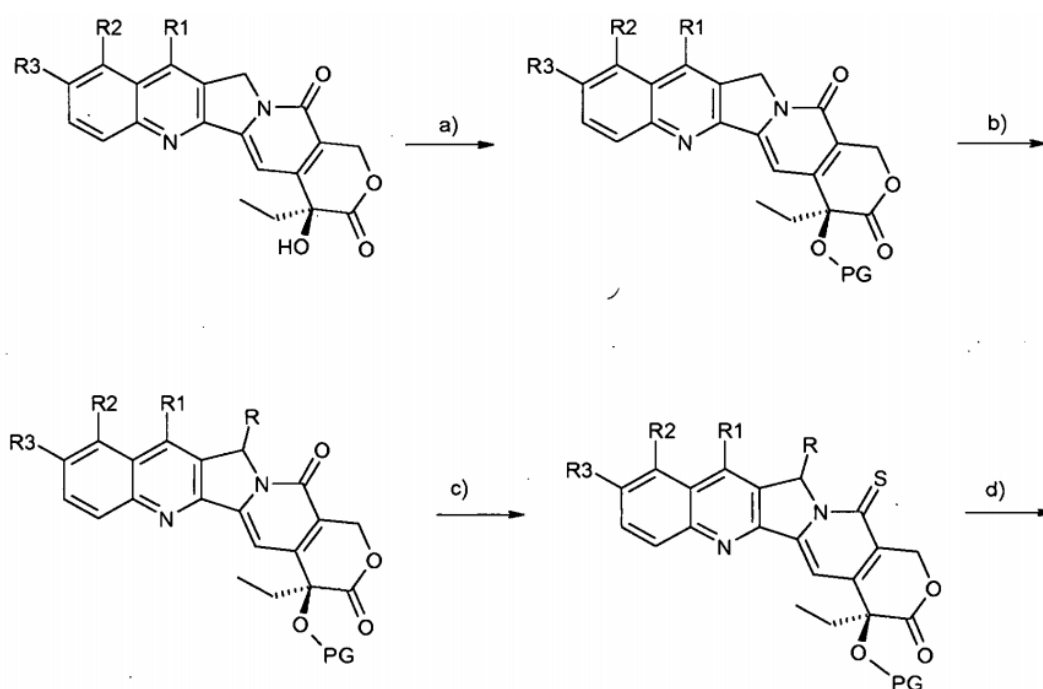
Esquema I

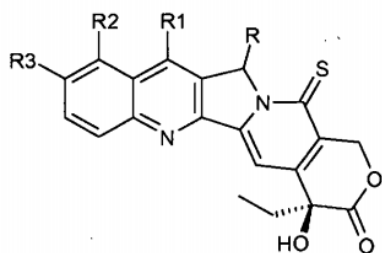


en las que R, R1, R2 y R3 tienen los significados descritos anteriormente y PG es un grupo protector de OH.

5. Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), que comprende las etapas mostradas en el Esquema II, en el que:

- 5 a) protección de los grupos de hidroxi precursores;
 - b) derivatización en 5 mediante la formación de un carbanión y reacción con un reactivo electrófilo;
 - c) transformación del carbonilo 16a en tiocarbonilo;
 - d) desprotección de los grupos hidroxi;
- en el que las etapas b) y c) se pueden invertir:





Esquema II

en las que R, R1, R2 y R3 tienen los significados descritos anteriormente y PG es un grupo protector de OH.

6. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que está en una forma adecuada para la administración oral o parenteral.
8. El uso de un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1-3 o de una composición como se reivindica en las reivindicaciones 6-7 para la preparación de un fármaco para el tratamiento de tumores.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho fármaco se usa para el tratamiento de tumores sólidos y leucemias.
- 10 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que los tumores sólidos y las leucemias se seleccionan entre tumores de pulmón, ovario, mama, estómago, hígado, próstata, sarcomas de tejidos blandos, esófago, páncreas, cabeza y cuello, glioblastoma, leucemias mielocíticas crónicas y agudas.