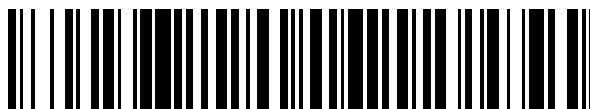


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 176**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 233/02 (2006.01)

C07D 401/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

A61K 47/54 (2007.01)

A61K 47/68 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2004** **E 13178249 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019** **EP 2671581**

54 Título: **Composiciones y procedimientos para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

28.03.2003 US 458845 P

21.04.2003 US 465281 P

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

07.05.2020

73 Titular/es:

MOLECULAR TEMPLATES, INC. (100.0%)
Harborside 5, 185 Hudson Street, Suite 1510
Jersey City, NJ 07311, US

72 Inventor/es:

MATTEUCCI, MARK;
RAO, PHOTON y
DUAN, JIAN-XIN

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 759 176 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

Composiciones y procedimientos para el tratamiento del cáncer

5 Campo de la invención

En el presente documento se describen procedimientos, compuestos y composiciones útiles en el tratamiento del cáncer.

10 Antecedentes

El cáncer se refiere de forma general a una de un grupo de más de 100 enfermedades causadas por el crecimiento y la diseminación incontroladas de células anormales que pueden tomar la forma de tumores sólidos, de linfomas y de cánceres no sólidos como la leucemia. Al contrario que las células normales, que se reproducen hasta que se alcanza la maduración y después únicamente cuando es necesario para su sustitución, las células cancerosas crecen y se dividen indefinidamente, desplazando a las células próximas y finalmente diseminándose a otras partes del cuerpo, salvo que se detenga su progresión.

Una vez que las células cancerosas metastatizan al abandonar un tumor, viajarán a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático a otras partes del cuerpo, en las que las células comienzan a multiplicarse y a desarrollarse en nuevos tumores. Este tipo de progresión del tumor hace que el cáncer sea peligrosamente mortal. Aunque se han producido grandes mejoras en el diagnóstico, el cuidado general del paciente, las técnicas quirúrgicas y las terapias coadyuvantes locales y sistémicas, la mayoría de las muertes por cáncer todavía son debidas a las metástasis y a otros cánceres que son resistentes a las terapias convencionales, incluyendo la radioterapia y la quimioterapia.

La radioterapia normalmente sólo es eficaz para el tratamiento del cáncer en las fases tempranas e intermedias del cáncer, cuando el cáncer está localizado, y no es eficaz para la fase tardía de la enfermedad con metástasis. La quimioterapia puede ser eficaz en todas las fases de la enfermedad, pero pueden aparecer unos efectos secundarios graves, por ejemplo, vómitos, bajo recuento de glóbulos blancos, pérdida de cabello, pérdida de peso y otros efectos tóxicos, debidos a la radioterapia y a la quimioterapia. Debido a dichos efectos secundarios graves, muchos pacientes oncológicos no completan o no consiguen completar con éxito un régimen de tratamiento quimioterapéutico. Los efectos secundarios de la radiación y de los fármacos antineoplásicos pueden ser considerados como el resultado de una baja especificidad por el objetivo. Los fármacos antineoplásicos, administrados normalmente por vía intravenosa o más raramente por vía oral, circulan a través de la mayoría de los tejidos normales de los pacientes, así como de los tumores objetivo. Si el fármaco es tóxico para una célula normal, entonces esta circulación dará como resultado la muerte de las células normales, dando lugar a los efectos secundarios, y cuanto más tóxico sea el fármaco para las células normales, más graves serán los efectos secundarios. Debido a estos y otros problemas, algunos agentes quimioterapéuticos muy citotóxicos, unos agentes con unos valores de la CI_{50} nanomolares o subnanomolares frente a las células cancerosas, no se han desarrollado con éxito en fármacos aprobados.

Los profármacos se han investigado como un medio para reducir la toxicidad no deseada o algún otro atributo negativo de un fármaco sin una pérdida de la eficacia. Un profármaco es un fármaco que ha sido modificado químicamente para hacerlo inactivo pero que, después de su administración, es metabolizado o convertido de otro modo en el cuerpo en la forma activa del fármaco. Por ejemplo, en un esfuerzo por mejorar el direccionamiento del fármaco, se han desarrollado profármacos que son activados en unas condiciones hipóxicas. La hipoxia crea un entorno biorreductor y ciertos agentes anticancerosos han sido convertidos en profármacos que pueden ser activados en dichos entornos. Véanse las revisiones de Naylor y col., mayo de 2001, Mini. Rev. Med. 1 (1): 17-29, y de Denny, 2001, Eur. J. Med Chem. 36: 577-595. La "hipoxia" es un estado de bajo nivel de oxígeno; la mayoría de los tumores sólidos mayores de aproximadamente 1 mm de diámetro contienen regiones hipóxicas (véanse las referencias Coleman, 1988, J. Nat. Cane. Inst. 80: 310; y Vaupel y col., Cancer Res. 49: 6449).

Según crece un tumor, requiere un suministro de sangre, y por lo tanto, el crecimiento de una nueva vasculatura. La nueva vasculatura que da soporte al crecimiento del tumor a menudo está bastante desordenada, dejando unas porciones significativas del tumor poco vascularizadas y sometidas a un bloqueo vascular intermitente. La arquitectura vascular del tumor puede contribuir significativamente a la capacidad del cáncer para sobrevivir a la terapia farmacológica al menos de dos formas diferentes. En primer lugar, si el fármaco debe alcanzar el cáncer a través del torrente sanguíneo, entonces no tanto fármaco alcanzará las áreas poco vascularizadas hipóxicas del tumor. En segundo lugar, hasta el punto en el que el fármaco requiere oxígeno para ser eficaz, entonces el fármaco será menos eficaz en las regiones hipóxicas del tumor.

Sin embargo, por el contrario, el entorno hipóxico es propicio para los acontecimientos reductores que pueden usarse para la generación de derivados reducidos de una diversidad de grupos químicos (véase la referencia Workman y col., 1993, Cancer y Metast. Rev. 12: 73-82) y se han desarrollado compuestos profármacos biorreductores para explotar dichos entornos. Estos profármacos incluyen los antibióticos mitomicina C (MMC) y porfiromicina (POR), N-óxidos tales como la tirapazamina (TRZ; véase la referencia Zeeman y col., 1986, Inst. J.

Radiot. Oncol. Biol. Phys. 12: 1239), quinonas tales como la indoloquinona E09 (véase la referencia Bailey y col., 1992, Int. J. Radiot. Oncol. Biol. Phys. 22: 649), ciclopropamitosenos (EP-A-0868137) y un análogo N-óxido de amina terciaria de la mitoxantrona (AQ4N) que es activado por el citocromo P450 3A4 (véanse las referencias Patterson, 1993, Cancer Metast. Rev. 12: 119; y Patterson, 1994, Biochem. Pharm. Oncol. Res. 6: 533).

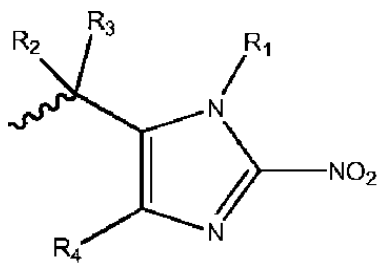
Otros compuestos profármacos activados biorreductoramente incluyen los derivados de nitroimidazol que han sido notificados como útiles en la radioterapia del cáncer como agentes radiosensibilizantes (véanse las publicaciones de patente EP312858 y WO91/11440) y potenciadores de agentes quimioterapéuticos (véase la patente de Estados Unidos nº 4.921.963). El nitroimidazol también ha sido conjugado con el agente antineoplásico PARP 5-bromoisoquinolinona (véase la referencia Parveen y col., julio de 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9: 2031-36). La propia fracción de nitroimidazol es, sin embargo, un poco citotóxica para las células normales, debido a que experimenta ciclos *redox* y genera superóxidos en unas condiciones oxigenadas.

Algunos compuestos profármacos activados biorreductoramente que incluyen un nitroimidazol unido a una diversidad de agentes antineoplásicos se han descrito en A 2-NITROIMIDAZOLE CARBAMATE PRODRUG OF 5-AMINO-1-(CHLOROMETHYL)-3-[5,6,7-TRIMETHOXYINDOL-2-YL]CARBONYL]-1,2-DIHYDRO-3H-BENZ[E]INDOLE(AMINO-SECO-CBI-TMI) FOR USE WITH ADEPT AND GDEPT, M. P. Hay y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (1999) 2237-2242 y en la publicación PCT WO 00/64864. En todos los profármacos descritos en estos documentos, el nitroimidazol está unido directamente a un conector de carbamato y el agente antineoplásico está protegido en un nitrógeno a través de un carbamato, o en un carbono a través de un enlace éster.

Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de proporcionar fármacos para el tratamiento del cáncer. Dichos fármacos serían especialmente beneficiosos si se dirigieran a las células cancerosas más eficazmente que los actuales fármacos y tuvieran menos efectos secundarios graves. Los compuestos y los procedimientos descritos actualmente ayudan a satisfacer esta necesidad.

Sumario

Las realizaciones de la presente solicitud se describen en las reivindicaciones. Las realizaciones que no están en estas reivindicaciones son únicamente con fines de referencia. La presente invención proporciona un agente antineoplásico protegido de la fórmula Hip-N, en la que N es un agente antineoplásico, y un grupo hidroxilo protegible del antineoplásico está sustituido con Hip; Hip es una fracción que tiene la fórmula:



en la que

R₂ es hidrógeno;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos;

y

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos.

La presente invención proporciona adicionalmente dicho agente antineoplásico protegido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Algunos ejemplos de agentes antineoplásicos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, doxorubicina, daunorubicina, etopósido, duetopósido, combretastatina A-4, vinblastina, vincristina, camptotecina, topotecán, AQ4N, hidroxiurea, maitansinas, discodermólidos, epotilonas, taxanos, caliqueamicinas, tedanólidos, bleomicinas, caliqueamicinas, citarabina, epirubicina, fludarabina, hidroxiureapentostatina, mitoxantrona, prednisona, docetaxel, paclitaxel, tedanólidos, tenipósido, vinca.

Los agentes antineoplásicos protegidos pueden usarse en el tratamiento del cáncer mediante la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antineoplásico protegido. Los agentes quimioterapéuticos que pueden usarse se describen con detalle en la sección de Descripción detallada.

Los cánceres que pueden ser tratados se describen con detalle en la sección de Descripción detallada, e incluyen

cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

Descripción detallada

En esta descripción detallada se proporcionan en primer lugar unas definiciones útiles para la comprensión de los compuestos, de las composiciones y de los procedimientos descritos en esta patente. A continuación se proporciona una descripción de los compuestos profármacos que pueden usarse para el tratamiento del cáncer, seguido de las descripciones de los diversos componentes de estos compuestos, que incluyen (1) grupos activadores hipóxicos, (2) agentes antineoplásicos y (3) grupos conectores. Después se incluye una descripción de los procedimientos de tratamiento mediante el uso de los compuestos, incluyendo una descripción de los cánceres que pueden ser tratados, seguida de las descripciones de las formulaciones, los modos de administración, las dosis, etc. que pueden usarse con los compuestos y los procedimientos descritos en la patente. Después se describen los métodos de elaboración, seguido de las terapias de combinación, en las que los compuestos descritos en esta patente se usan junto con otros tratamientos, y finalmente se proporcionan ejemplos de los compuestos, las composiciones y los procedimientos descritos en esta patente.

Definiciones

Para facilitar la comprensión de los compuestos, las composiciones y los procedimientos descritos en esta patente, se proporcionan las siguientes definiciones y, salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los significados que les atribuyen los expertos en los campos a los que pertenecen los compuestos y los procedimientos descritos en el presente documento.

Según se usa en el presente documento, “un/o” o “una” significa “al menos un/o/a” o “un/o/a o más”.

Según se usa en el presente documento “alquilo”, salvo que el contexto lo indique claramente de otro modo, incluye cualquier grupo alifático que contiene carbono e hidrógeno, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada, cíclicos y que contienen un carbociclo.

Según se usa en el presente documento, un “agente antineoplásico” o un “agente antitumoral” se refiere en general a cualquier agente usado en el tratamiento del cáncer. Dichos agentes pueden usarse solos o junto con otros compuestos y pueden aliviar, reducir, mejorar, prevenir o poner o mantener en un estado de remisión los síntomas clínicos o los marcadores diagnósticos asociados con un neoplasma, un tumor o un cáncer. Algunos agentes antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, agentes antiangiogénicos, agentes alquilantes, antimetabolitos, perturbadores de la polimerización de la microtubulina (por ejemplo, taxol), ciertos productos naturales, complejos de coordinación del platino, antracenedionas, ureas sustituidas, derivados de la metilhidrazina, supresores adrenocorticales, ciertas hormonas y antagonistas, polisacáridos antineoplásicos y ciertas hierbas medicinales u otros extractos vegetales.

Según se usa en el presente documento, un “tratamiento antineoplásico”, una “terapia para el cáncer” o un “tratamiento del cáncer”, se refieren a cualquier metodología para la mejora de los síntomas o el retraso de la progresión de un neoplasma, de un tumor o de un cáncer mediante la reducción del número o del crecimiento de las células cancerosas del cuerpo, normalmente (pero no se limita a) mediante la destrucción o la detención del crecimiento y de la división de las células cancerosas.

Según se usa en el presente documento, un “compuesto biorreductor” se refiere a un compuesto que acepta electrones en una reacción de oxidación-reducción.

Según se usa en el presente documento, “cáncer” se refiere a una de un grupo de más de 100 enfermedades causadas por el crecimiento y la diseminación incontrolados de células anormales que pueden tomar la forma de tumores sólidos, de linfomas y de cánceres no sólidos tales como la leucemia.

Según se usa en el presente documento, “maligna” se refiere a las células que tienen la capacidad de metastatizar, con una pérdida del control tanto del crecimiento como de la posición.

Según se usa en el presente documento, “neoplasma” (neoplasia) o “tumor” se refiere a un nuevo crecimiento anormal celular o tisular, que puede ser benigno o maligno.

Según se usa en el presente documento, un “profármaco” es un compuesto que, después de su administración, es metabolizado o convertido de otro modo en una forma activa o más activa con respecto a al menos una propiedad. Para producir un profármaco, puede modificarse químicamente un compuesto farmacéuticamente activo para hacerlo menos activo inactivo, pero la modificación química es tal que se genera una forma activa del compuesto mediante procesos metabólicos u otros procesos biológicos. Un profármaco puede tener, con respecto al fármaco, una estabilidad metabólica o unas características de transporte alteradas, menos efectos secundarios o una menor toxicidad o una mejora en el sabor, por ejemplo, (véase la referencia Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A

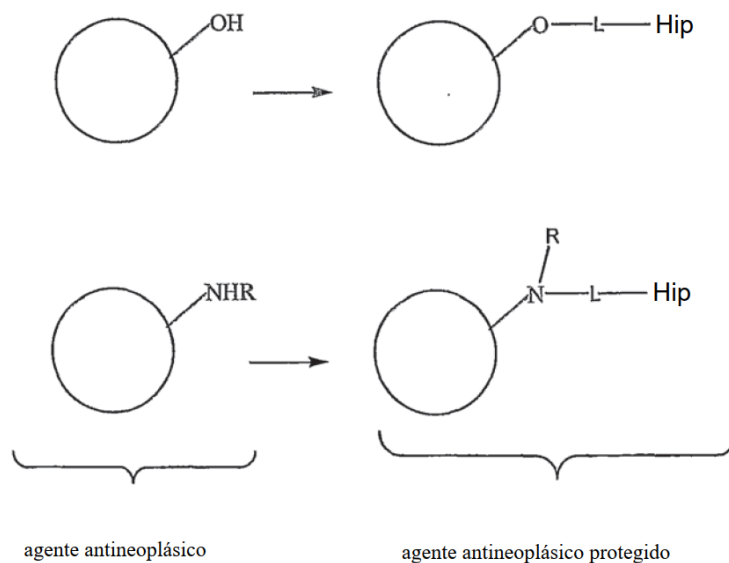
Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392). Los profármacos también pueden ser preparados mediante el uso de compuestos que no son fármacos.

Agentes antineoplásicos protegidos

Los profármacos en particular descritos en esta patente que pueden usarse para el tratamiento del cáncer se denominan "agentes antineoplásicos protegidos". En una versión, el agente antineoplásico protegido tiene la fórmula Hip-L-N o Hip-N, donde Hip es un activador hipóxico; L es un grupo conector; y N es un agente antineoplásico. Los diversos activadores hipóxicos, grupos conectores y agentes antineoplásicos que pueden usarse en estos agentes antineoplásicos protegidos se describen en las secciones del activador hipóxico, del grupo conector y del agente antineoplásico, a continuación.

En otra versión, el agente antineoplásico protegido es un agente antineoplásico en el que uno o más grupos hidroxilo y/o amino presentes en el agente antineoplásico están protegidos por un grupo activador hipóxico, Hip, que está unido directamente al grupo amino o hidroxilo, bien directamente o bien a través de un grupo conector, L. Los agentes antineoplásicos, los activadores hipóxicos y los grupos conectores que pueden usarse se describen en las secciones de los agentes antineoplásicos, del activador hipóxico y del grupo conector, a continuación. Cuando el grupo amino o hidroxilo del agente antineoplásico está protegido, el hidrógeno del grupo hidroxilo o una o más de las fracciones unidas al nitrógeno del grupo amino están sustituidas por un enlace con el grupo protector, es decir, por un enlace con el grupo Hip o con el grupo Hip-L. En una versión, la amina es una amina primaria y uno de los hidrógenos está sustituido por el grupo protector.

El siguiente esquema muestra la unión de un activador hipóxico a un oxígeno de un hidroxilo y un nitrógeno de una amina a través de un grupo conector, L.



Generalmente, puede protegerse cualquier número de grupos amino y cualquier número de hidroxilos de un agente antineoplásico. En una versión, se protege un grupo amino de un agente antineoplásico. En otra versión, se protege un hidroxilo de un agente antineoplásico. Si se protege más de un grupo hidroxilo y/o amino de un antineoplásico, los grupos protectores pueden ser iguales o pueden ser diferentes.

En una versión, el grupo protegido del agente antineoplásico es un grupo hidroxilo que está unido a un anillo aromático o heteroaromático del agente antineoplásico. El anillo aromático o heteroaromático puede estar sustituido o no sustituido, y puede estar condensado con uno o más anillos adicionales, que pueden ser aromáticos o no aromáticos y pueden contener cualquier número de heteroátomos en el anillo. En una versión, el hidroxilo protegido está unido a un anillo de fenilo del agente antineoplásico, y el anillo de fenilo puede estar sustituido o no sustituido y puede estar condensado con uno o más anillos adicionales, que pueden ser aromáticos o no aromáticos y pueden contener cualquier número de heteroátomos en el anillo.

En todas las versiones descritas en esta sección, la amina protegida o el hidroxilo protegido pueden estar unidos bien directamente a cualquier activador hipóxico o bien unidos a cualquier activador hipóxico a través de cualquier grupo conector descrito en la patente.

Naturaleza de los grupos en un agente antineoplásico que puede ser protegido: como se ha descrito más arriba, los grupos hidroxilo y amino de un agente antineoplásico pueden ser protegidos mediante su unión a un activador hipóxico, bien directamente o bien a través de un conector. Otros grupos que pueden ser protegidos

incluyen grupos basados en azufre, grupos aldehído y grupos ceto.

Los agentes antineoplásicos protegidos pueden liberar el agente antineoplásico o el agente antineoplásico modificado, incluyendo "supertoxinas": dependiendo de si el agente antineoplásico está unido directamente al activador hipóxico y dependiendo de la naturaleza del grupo conector, si el agente antineoplásico está unido a través de un grupo conector al activador hipóxico, la molécula liberada tras la reducción del activador hipóxico es bien el agente antineoplásico o bien un agente antineoplásico modificado que incluye parte o la totalidad del grupo conector unido al agente antineoplásico. Como se usa en esta patente, un "agente antineoplásico modificado" se refiere a una especie que es liberada a partir de un agente antineoplásico protegido y que es diferente del propio agente antineoplásico. Por ejemplo, un agente antineoplásico protegido con la fórmula Hip-L-N puede producir un agente antineoplásico modificado de fórmula L-N después de la reducción del activador hipóxico. Cuando la reducción del activador hipóxico libera un agente antineoplásico modificado, el grupo conector unido al agente antineoplásico puede experimentar una reordenación o una degradación para producir bien el agente antineoplásico no modificado o bien algún otro agente antineoplásico modificado.

Algunos ejemplos generales de este aspecto de los agentes antineoplásicos protegidos se describen en la sección de grupos conectores.

El hecho de que la molécula liberada después de la reducción del activador hipóxico pueda ser diferente del agente antineoplásico que está siendo protegido, será apreciado por los expertos en la materia. Esto está ilustrado en los siguientes Ejemplos, uno de los cuales muestra que puede sintetizarse un agente antineoplásico protegido mediante la unión de doxorubicina a un activador hipóxico para formar un agente antineoplásico protegido que libera un derivado de la doxorubicina que contiene iminio que es bastante más tóxico que la doxorubicina.

Los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente generalmente muestran una mayor eficacia y/o menos efectos secundarios que los compuestos previos. Por ejemplo, ciertos agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente están conjugados con, o son activados por, unas condiciones hipóxicas para liberar unos agentes citotóxicos muy potentes, las "supertoxinas" con unos valores de la CI_{50} de menos de 100 nM frente a la mayoría de las líneas celulares cancerosas en el grupo de líneas celulares tumorales del NCI. Con respecto a la posible toxicidad de los agentes antineoplásicos protegidos, a pesar de que los agentes antineoplásicos protegidos todavía generan el superóxido que puede causar los indeseables efectos secundarios, esos efectos secundarios están muy reducidos con respecto a los efectos de los compuestos previos, debido, sobre una base molar, a que tiene que administrarse mucho menos agente antineoplásico protegido debido a la naturaleza muy citotóxica del agente antineoplásico liberado por el agente antineoplásico protegido. Generalmente (quizás con la excepción de los compuestos descritos en A2-NITROIMIDAZOLE CARBAMATE PRODRUG OF 5-AMINO-1-(CHLOROMETHYL)-3-[5,6,7-TRIMETHOXYINDOL-2-YL]CARBONYL]-1,2-DIHYDRO-3H-BENZ[E]INDOLE (AMINO-SECO-CBI-TMI) FOR USE WITH ADEPT AND GDEPT, M. P. Hay y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (1999) 2237-2242 y en la publicación PCT WO 00/64864.), los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente que liberan "supertoxinas" pueden usarse en unas dosis mucho menores que los profármacos de nitroimidazol conocidos hasta ahora. Estas dosis mucho menores producen menos superóxido (véase el análisis, a continuación) en un tejido normóxico.

Los agentes antineoplásicos protegidos pueden usarse para liberar una gran diversidad de agentes antineoplásicos según se describe en la sección de agentes antineoplásicos de esta patente.

Los agentes antineoplásicos protegidos pueden tener una toxicidad reducida: los agentes antineoplásicos protegidos, con respecto a los fármacos en los que son convertidos *in vivo*, pueden ser mucho menos tóxicos (al menos diez y hasta un millón de veces menos). La toxicidad reducida es el resultado de una modificación en el sitio de unión del conector L (como el caso en el que la activación de los agentes antineoplásicos protegidos libera el mismo agente citotóxico que se usó en la síntesis del fármaco) o de la generación de una fracción necesaria para la toxicidad mediante la eliminación del activador hipóxico (Hip). En cualquier caso, los agentes antineoplásicos protegidos se convierten en el correspondiente fármaco tóxico en los tejidos hipóxicos en virtud de la activación de la fracción del activador hipóxico, dando como resultado su eliminación y la concomitante liberación o generación del agente antineoplásico o de una versión modificada del agente antineoplásico.

Independientemente del agente antineoplásico, N, seleccionado para su incorporación en o su liberación por parte de los agentes antineoplásicos protegidos, en una versión, la fracción del conector y del activador hipóxico están unidas al agente antineoplásico, N, de una forma que enmascara o que reduce la actividad citotóxica del agente antineoplásico. Este efecto de enmascaramiento puede variar y puede depender de la actividad citotóxica del agente antineoplásico que se va a liberar. Normalmente, el agente antineoplásico protegido mostrará al menos aproximadamente 10 veces menos actividad citotóxica que el agente antineoplásico y puede manifestar hasta aproximadamente un millón de veces o más o menos actividad citotóxica. En una versión, la actividad citotóxica del agente antineoplásico protegido es de entre aproximadamente 100 veces y aproximadamente 10.000 veces menos que la actividad citotóxica del agente antineoplásico. Como un ejemplo, para un agente antineoplásico con una CI_{50} de 1 nM, la correspondiente CI_{50} del agente antineoplásico protegido puede ser de 1 microM o mayor.

En una versión, los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente incluyen como agentes antineoplásicos, N, cualquier agente que pueda ser unido a un activador hipóxico de una forma que produzca un agente antineoplásico protegido que sea entre al menos aproximadamente 10 veces y aproximadamente 1.000.000 veces, y normalmente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 10.000 veces, menos activo como agente citotóxico que el agente antineoplásico o el agente antineoplásico modificado que es liberado desde el agente antineoplásico protegido en unas condiciones hipóxicas.

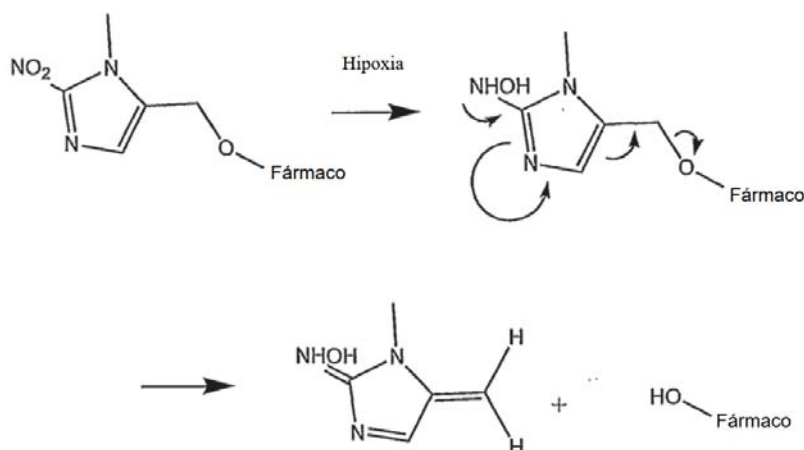
Posible mecanismo de acción de los agentes antineoplásicos protegidos: los nitroimidazoles se han usado previamente para formar profármacos para algunos supuestos agentes anticancerosos, incluyendo un inhibidor de la PARP (véase la referencia Parveen y col., 1999, Bioorganic y Medicinal Letters 9: 2031- 2036), una mostaza nitrogenada que fue activada, no liberada, por el nitroimidazol (véase la referencia Lee y col., 1998, Bioorganic y Medicinal Letters 8: 1741-1744) y los agentes descritos en A 2-NITROIMIDAZOLE CARBAMATE PRODRUG OF 5-AMINO-1-(CHLOROMETHYL)-3-[5,6,7-TRIMETHOXYINDOL-2-YL]CARBONYL]-1,2-DIHYDRO-3H-BENZ[E]INDOLE (AMINO-SECO-CBI-TMI) FOR USE WITH ADEPT AND GDEPT, M. P. Hay y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (1999) 2237-2242 y en la publicación PCT WO 00/64864. Se demostró que el inhibidor de la PARP era liberado químicamente, pero no se proporcionaron datos del cultivo celular. Se demostró que la mostaza nitrogenada quedaba activa en los datos del cultivo celular, y la selectividad entre toxicidad normóxica e hipóxica, aunque no se midió de forma precisa, se estableció como mayor de 7 veces en las células con unos mecanismos de reparación del ADN normales.

Los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente difieren de dichos profármacos conocidos en diversas formas que incluyen, pero no se limitan a, la naturaleza del agente antineoplásico liberado, la naturaleza de la conexión del activador hipóxico al agente antineoplásico, el mejor perfil de efectos secundarios, la presencia de más de una fracción activadora hipóxica o alguna combinación de estos atributos. Sin estar ligados a ninguna teoría, estas ventajas de los agentes antineoplásicos protegidos pueden apreciarse mejor con la comprensión de la farmacocinética de los profármacos activados por hipoxia en general y de los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente en particular.

En una versión, el agente antineoplásico protegido incluye un nitroimidazol como el activador hipóxico. El nitroimidazol es convertido, en ausencia de oxígeno, en una fracción que contiene un radical libre mediante una reductasa del citocromo P450. Si el nitroimidazol es apropiadamente unido covalentemente a otra fracción, una reducción adicional del radical libre desde el nitroimidazol puede dar lugar a la liberación de esa fracción. Sin embargo, en presencia de oxígeno, el radical libre reacciona con el oxígeno para formar superóxido y el nitroimidazol parental. El superóxido es una citotoxina, por lo que se cree que la producción de superóxido en tejidos normóxicos da lugar a efectos secundarios indeseados.

Ciertos profármacos que contienen nitroimidazol también pueden ser activados independientemente de la tensión de oxígeno por la diaforasa DT, que puede dar lugar a una activación en las células normóxicas, contribuyendo por lo tanto a los efectos secundarios indeseados. Esta vía de activación normóxica podría crear unos efectos secundarios significativos con un agente antineoplásico protegido en particular, sin embargo, se puede seleccionar otro agente antineoplásico protegido que contenga más de una fracción activada por hipoxia para reducir o eliminar dichos efectos secundarios.

Sin estar ligados a ninguna teoría, en el caso de los agentes antineoplásicos protegidos en los que el activador hipóxico es un nitroimidazol, el activador hipóxico es activado en unas condiciones hipóxicas a través del grupo nitro, que se reduce a una hidroxilamina o a una amina con la concomitante liberación de la porción de la molécula a la cual está unido el activador hipóxico. Este procedimiento de activación se muestra en el siguiente esquema. Aunque el esquema mostrado ilustra un enlace éter entre el activador hipóxico y el resto del agente antineoplásico protegido, se aplicarán unos mecanismos similares para los grupos acetal a los que está unido el activador hipóxico. Por ejemplo, para un agente antineoplásico protegido que contiene un nitroimidazol como el activador hipóxico, la reducción del activador hipóxico liberará al menos inicialmente un aldehído cuando el activador hipóxico esté unido a un grupo acetal y liberará, al menos inicialmente, un alcohol cuando el activador hipóxico esté unido a un grupo éter. Sin estar ligados a ninguna teoría, el siguiente esquema presenta un mecanismo para la liberación desde una versión de un activador hipóxico.

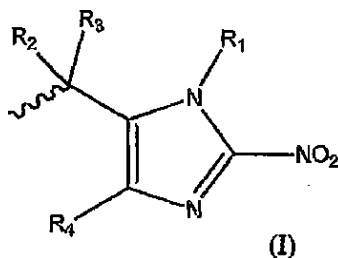


Activadores hipóxicos

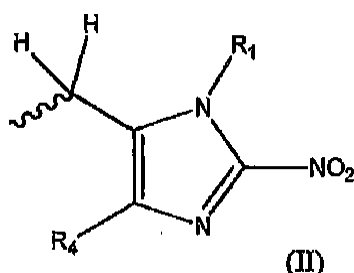
5 Generalmente el activador hipóxico puede ser cualquier grupo que sea capaz de liberar el agente antineoplásico o una versión modificada del agente antineoplásico después de la reducción hipóxica del activador hipóxico. En una versión, el activador hipóxico es un grupo que es capaz de liberar el agente antineoplásico o una versión modificada del agente antineoplásico después de la reducción del activador hipóxico en unas condiciones hipóxicas, pero que no libera sustancialmente ningún agente antineoplásico ni ninguna versión modificada del agente antineoplásico en unas condiciones normóxicas.

Algunos ejemplos de activadores hipóxicos incluyen, pero no se limitan a, fracciones basadas en nitrobenzenos deficientes en electrones, amidas del ácido nitrobenzoico deficientes en electrones, nitroazoles, nitroimidazoles, nitrotiofenos, nitrotiazoles, nitrooxazoles, nitrofuranos y nitropirroles en los que cada una de estas clases de fracciones puede estar sustituida o no sustituida. En una versión, el activador hipóxico es nitroimidazol sustituido. En una versión, el activador hipóxico es nitrobenzeno sustituido. El experto en la materia comprenderá cómo sustituir estos y otros posibles grupos para proporcionar un potencial *redox* para el grupo en un intervalo capaz de experimentar una reducción en las condiciones hipóxicas descritas en esta patente. Por ejemplo, y según se describe con más detalle a continuación, una versión del activador hipóxico es un nitroimidazol que puede estar sustituido con una diversidad de grupos. En algunos ejemplos adicionales, el tiofeno, el furan tiazol y las fracciones pueden estar sustituidos con uno o más grupos donantes de electrones, que incluyen, pero no se limitan a, grupos metilo o metoxi o amino, para conseguir el intervalo deseado de potencial *redox*. En otro ejemplo, la fracción de nitropirrol puede requerir la sustitución del grupo aceptor de electrones que incluye, pero no se limita a, grupos ciano, carboxamida, -CF₃ y sulfonamida, para conseguir el intervalo deseado de potencial *redox*. Generalmente, el experto en la materia comprenderá cómo modificar el potencial *redox* de un activador hipóxico mediante la sustitución de los grupos aceptores de electrones, de los grupos donantes de electrones o alguna combinación de dichos grupos. Como un ejemplo no limitante, pueden usarse grupos aceptores de electrones fuertes tales como ciano, sulfona, sulfonamida, carboxamida o -CF₃ y el potencial *redox* puede ajustarse fino mediante el uso de grupos aceptores de electrones más suaves tales como -CH₂, -F, -Cl, -Br o mediante la adición de un separador de metileno entre el activador hipóxico y el grupo aceptor de electrones fuerte.

En el caso de que el activador hipóxico sea un nitroimidazol, en una versión el activador hipóxico tiene la fórmula



donde el enlace ondulado indica la posición de unión del activador hipóxico al grupo conector o al agente antineoplásico. En otra versión el activador hipóxico tiene la fórmula



donde el enlace ondulado indica la posición de unión del activador hipóxico al grupo conector o al agente antineoplásico.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₆; R₁ se selecciona entre un alquilo C₁-C₆ o un alcoxi C₁-C₆, donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos; y R₄ se selecciona entre -H, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₆; R₁ es alquilo C₁-C₆, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos; y R₄ se selecciona entre -H o alquilo C₁-C₆, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₆; y R₁ y R₄ son cada uno independientemente -H o alquilo C₁-C₆; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfínico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster del ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; y con la condición de que R₁ no sea hidrógeno.

En una versión, R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₆; y R₁ y R₄ son cada uno independientemente un H, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, estando el alquilo o el alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre éter (-OR²⁰), amino (-NH₂), amino monosustituido (-NR²⁰H), amino disustituido (-NR²¹R²²), alquilamino C₁-C₅ cíclico, imidazolilo, alquilpiperazinilo C₁-C₆, morfolino, tiol (-SH), tioéter -(SR²⁰), tetrazol, ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰), sulfixi (S(=O)OH), sulfinato (S(=O)OR²⁰), sulfínilo (S(=O)R²⁰), fosfonooxi (OP(=O)(OH)₂), fosfato (OP(=O)(OR²⁰)₂) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆; y con la condición de que R₁ no sea hidrógeno.

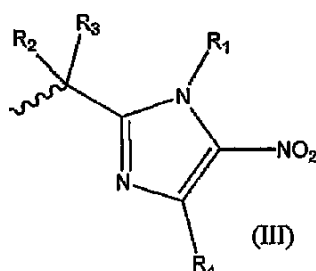
En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₃; y R₁ y R₄ son cada uno independientemente un -H o un alquilo seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, t-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo e isopropilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos; con la condición de que R₁ no sea hidrógeno.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₃; y R₁ y R₄ son cada uno independientemente -H o un alquilo seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, t-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo e isopropilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfínico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; con la condición de que R₁ no sea hidrógeno.

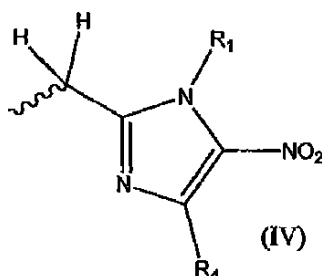
En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₃; y R₁ y R₄ son cada uno independientemente -H o un alquilo seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, t-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo e isopropilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre éter (-OR²⁰), amino (-NH₂), amino monosustituido (-NR²⁰H), amino disustituido (-NR²¹R²²), alquilamino C₁-C₅ cíclico, imidazolilo, alquilpiperazinilo C₁-C₆, morfolino, tiol (-SH), tioéter -(SR²⁰), tetrazol, ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰),

- amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰), sulfixi (S(=O)OH), sulfinato (S(=O)OR²⁰), sulfinilo (S(=O)R²⁰), fosfonooxi (OP(=O)(OH)₂), fosfato (OP(=O)(OR²⁰)₂) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆; con la condición de que R₁ no sea hidrógeno.
- En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₃; y R₁ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, cada alquilo opcionalmente sustituido con un grupo que contiene un heteroátomo, particularmente un grupo amino, un grupo ácido carboxílico o un grupo amida.
- En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno y R₁ y R₃ son cualquiera de las versiones descritas más arriba y R₄ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un grupo que contiene un heteroátomo, particularmente un grupo amino, un grupo ácido carboxílico o un grupo amida.
- En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno y R₁, R₃ y R₄ son cada uno independientemente etilo, n-propilo o n-butilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que contiene un heteroátomo, particularmente un grupo amino, un grupo ácido carboxílico o un grupo amida.
- En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; R₁ es metilo, acetato de metilo o etilo, n-propilo o n-butilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo amino, un grupo ácido carboxílico o un grupo amida, y R₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.
- En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; R₁ es metilo, acetato de metilo o etilo, n-propilo o n-butilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo amino, un grupo ácido carboxílico o un grupo amida, y R₄ es hidrógeno.
- En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₂ es hidrógeno, R₁ es un grupo alquilo portador de un impedimento estérico, y R₃ y R₄ son cada uno independientemente -H o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos. En una versión, R₂ es hidrógeno, R₁ es metilo y R₃ y R₄ son cada uno independientemente -H o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos. En una versión, R₂ es hidrógeno, R₁ es acetato de metilo y R₃ y R₄ son cada uno independientemente -H o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos.
- En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (I & II), R₁, R₃ y R₄ son cualquiera de las versiones descritas más arriba y R₂ se selecciona entre -H o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos. En una versión, R₁, R₃ y R₄ son cualquiera de las versiones descritas más arriba y R₂ es -H, metilo, n-pentilo, t-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo o isopropilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfínico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano. En una versión, R₁, R₃ y R₄ son cualquiera de las versiones descritas más arriba y R₂ es H, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, estando el alquilo o el alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre éter (-OR²⁰), amino (-NH₂), amino monosustituido (-NR²⁰H), amino disustituido (-NR²¹R²²), alquilamino C₁-C₅ cíclico, imidazolio, alquimpiperazinilo C₁₋₆, morfolino, tiol (-SH), tioéter(-SR²⁰), tetrazol, ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰), sulfixi (S(=O)OH), sulfinato (S(=O)OR²⁰), sulfinilo (S(=O)R²⁰), fosfonooxi (OP(=O)(OH)₂), fosfato (OP(=O)(OR²⁰)₂) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆.
- En todas las anteriores versiones del activador hipóxico de nitroimidazol, para el R₁ y el R₄ el heteroátomo sustituyente en un grupo alquilo puede estar, en una versión, en la posición beta del grupo alquilo. Por ejemplo, pero no limitante, el etilo puede estar sustituido con metoxi en la posición beta para dar -(CH₂)-CH₂-O-CH₃.

En el caso de que el activador hipóxico sea un nitroimidazol, en otra versión, el activador hipóxico tiene la fórmula



donde el enlace ondulado indica la posición de unión del activador hipóxico al grupo conector o al agente antineoplásico. En otra versión, el activador hipóxico tiene la fórmula



donde el enlace ondulado indica la posición de unión del activador hipóxico al grupo conector o al agente antineoplásico.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₆; R₁ se selecciona entre un grupo aceptor de electrones, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos; y R₄ se selecciona entre un grupo aceptor de electrones, -H, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos. En una versión del activador hipóxico descrito en este párrafo, al menos uno de R₁ y R₄ es un grupo aceptor de electrones.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₆; R₁ se selecciona entre un grupo aceptor de electrones o alquilo C₁-C₆, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos; y R₄ se selecciona entre un grupo aceptor de electrones, -H o alquilo C₁-C₆, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos. En una versión del activador hipóxico descrito en este párrafo, al menos uno de R₁ y R₄ es un grupo aceptor de electrones.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₆; y R₁ y R₄ son cada uno independientemente un grupo aceptor de electrones, -H o alquilo C₁-C₆; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfínico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; y donde el grupo aceptor de electrones se selecciona entre halo, ciano (-CN), haloalquilo, carboxamida, nitro, aldehído (-CHO), ceto (-COR²⁰), alquenoilo, alquinoilo, amino cuaternario (-N⁺R²⁰R²¹R²²), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰) y sulfonamida (-S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆; con la condición de que R₁ no sea hidrógeno. En una versión del activador hipóxico descrito en este párrafo, al menos uno de R₁ y R₄ es un grupo aceptor de electrones.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₆; y R₁ y R₄ son cada uno independientemente un grupo aceptor de electrones, H, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, estando el alquilo o el alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre éter (-OR²⁰), amino (-NH₂), amino monosustituido (-NR²⁰H), amino disustituido (-NR²¹R²²), alquilamino C₁-C₅ cíclico, imidazolilo, alquimpiperazinilo C₁₋₆, morfolino, tiol (-SH), tioéter (-SR²⁰), tetrazol, ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida

monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰), sulfixi (S(=O)OH), sulfinato (S(=O)OR²⁰), sulfinilo (S(=O)R²⁰), fosfonooxi (OP(=O)(OH)₂), fosfato (OP(=O)(OR²⁰)₂) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆; donde el grupo aceptor de electrones se selecciona entre halo, ciano (-CN), haloalquilo, carboxamida, nitro, aldehído (-CHO), ceto (-COR²⁰), alquenilo, alquinilo, amino cuaternario (-N⁺R²⁰R²¹R²²), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆; con la condición de que R₁ no sea hidrógeno. En una versión del activador hipóxico descrito en este párrafo, al menos uno de R₁ y R₄ es un grupo aceptor de electrones.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₃; y R₁ y R₄ son cada uno independientemente un grupo aceptor de electrones, -H o un alquilo seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, t-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo e isopropilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos; donde el grupo aceptor de electrones se selecciona entre halo, ciano (-CN), haloalquilo, carboxamida, nitro, aldehído (-CHO), ceto (-COR²⁰), alquenilo, alquinilo, amino cuaternario (-N⁺R²⁰R²¹R²²), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆; con la condición de que R₁ no sea hidrógeno. En una versión del activador hipóxico descrito en este párrafo, al menos uno de R₁ y R₄ es un grupo aceptor de electrones.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₃; y R₁ y R₄ son cada uno independientemente un grupo aceptor de electrones, -H o un alquilo seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, t-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo e isopropilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfínico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; donde el grupo aceptor de electrones se selecciona entre halo, ciano (-CN), haloalquilo, carboxamida, nitro, aldehído (-CHO), ceto (-COR²⁰), alquenilo, alquinilo, amino cuaternario (-N⁺R²⁰R²¹R²²), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆; con la condición de que R₁ no sea hidrógeno. En una versión del activador hipóxico descrito en este párrafo, al menos uno de R₁ y R₄ es un grupo aceptor de electrones.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₃; y R₁ y R₄ son cada uno independientemente un grupo aceptor de electrones, -H o un alquilo seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, t-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo e isopropilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre éter (-OR²⁰), amino (-NH₂), amino monosustituido (-NR²⁰H), amino disustituido (-NR²¹R²²), alquilamino C₁-C₅ cíclico, imidazolilo, alquilpiperazinilo C₁-C₆, morfolino, tiol (-SH), tioéter (-SR²⁰), tetrazol, ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰), sulfixi (S(=O)OH), sulfinato (S(=O)OR²⁰), sulfinilo (S(=O)R²⁰), fosfonooxi (OP(=O)(OH)₂), fosfato (OP(=O)(OR²⁰)₂) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆; donde el grupo aceptor de electrones se selecciona entre halo, ciano (-CN), haloalquilo, carboxamida, nitro, aldehído (-CHO), ceto (-COR²⁰), alquenilo, alquinilo, amino cuaternario (-

N⁺R²⁰R²¹R²²), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰) amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ con la condición de que R₁ no sea hidrógeno. En una versión del activador hipóxico descrito en este párrafo, al menos uno de R₁ y R₄ es un grupo aceptor de electrones.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno; R₃ es -H o alquilo C₁-C₃; y R₁ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre ciano, haloalquilo, carboxamida, metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que contiene un heteroátomo, particularmente un grupo amino, un grupo ácido carboxílico o un grupo amida. En una versión del activador hipóxico descrito en este párrafo, al menos uno de R₁ y R₄ es un grupo aceptor de electrones.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno y R₁ y R₃ son cualquiera de las versiones descritas más arriba y R₄ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un grupo que contiene un heteroátomo, particularmente un grupo amino, un grupo ácido carboxílico o un grupo amida.

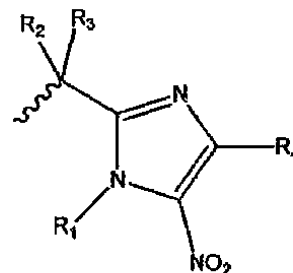
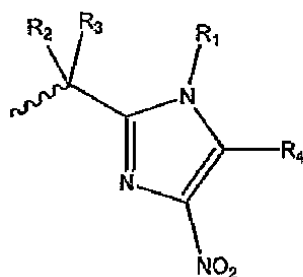
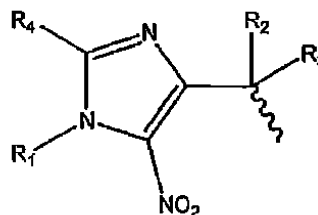
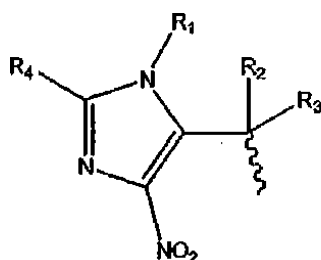
En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno y R₁, R₃ y R₄ son cada uno independientemente etilo, n-propilo o n-butilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que contiene un heteroátomo, particularmente un grupo amino, un grupo ácido carboxílico o un grupo amida.

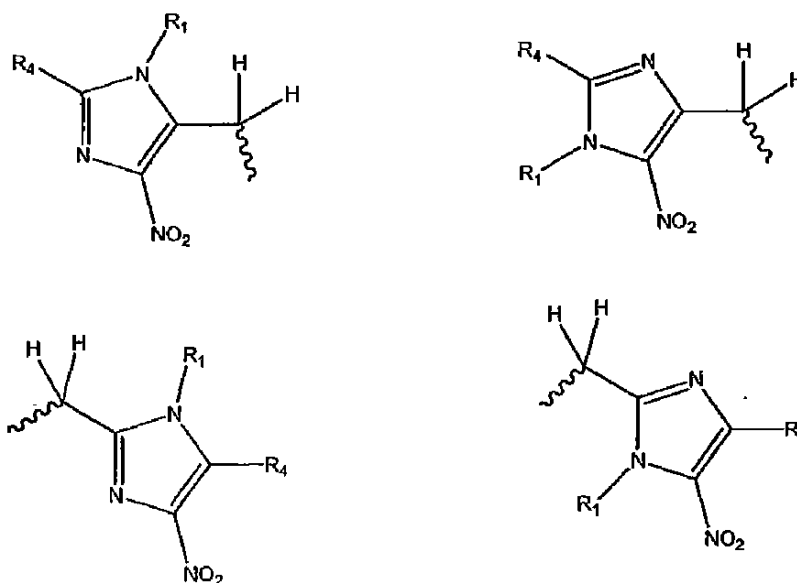
En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; R₁ es metilo, acetato de metilo o etilo, n-propilo o n-butilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo amino, un grupo ácido carboxílico o un grupo amida y R₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; R₁ es metilo, acetato de metilo o etilo, n-propilo o n-butilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo amino, un grupo ácido carboxílico o un grupo amida y R₄ es hidrógeno.

En una versión de los anteriores activadores hipóxicos (III & IV), R₂ es hidrógeno, R₁ es un grupo alquilo portador de un impedimento estérico, y R₃ y R₄ son cada uno independientemente -H o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos. En una versión, R₂ es hidrógeno, R₁ es metilo y R₃ y R₄ son cada uno independientemente -H o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos. En una versión, R₂ es hidrógeno, R₁ es acetato de metilo y R₃ y R₄ son cada uno independientemente -H o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos.

En otra versión de los activadores hipóxicos de nitroimidazol, el activador hipóxico se selecciona entre uno de los siguientes

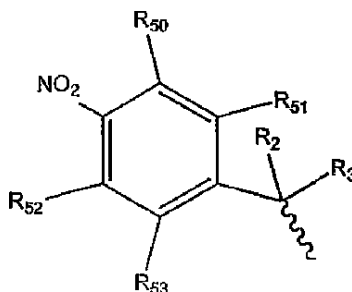




En estas versiones del activador hipóxico de nitroimidazol, R₁, R₂, R₃ y R₄ son según se describe en cualquiera de las versiones anteriores.

En una versión, R₁, R₃ y R₄ son cualquiera de las versiones descritas más arriba para cualquiera de los activadores hipóxicos, y R₂ se selecciona entre -H o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos. En una versión, R₁, R₃ y R₄ son cualquiera de las versiones descritas más arriba, y R₂ es -H, metilo, n-pentilo, t-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo o isopropilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfínico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano. En una versión, R₁, R₃ y R₄ son cualquiera de las versiones descritas más arriba, y R₂ es H, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, estando el alquilo o el alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre éter (-OR²⁰), amino (-NH₂), amino monosustituido (-NR²⁰H), amino disustituido (-NR²¹R²²), alquilamino C₁₋₅ cíclico, imidazolilo, alquimpiperazinilo C₁₋₆, morfolino, tiol (-SH), tioéter (-SR²⁰), tetrazol, ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰), sulfixi (S(=O)OH), sulfinato (S(=O)OR²⁰), sulfinilo (S(=O)R²⁰), fosfonooxi (OP(=O)(OH)₂), fosfato (OP(=O)(OR²⁰)₂) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆.

En el caso de que el activador hipóxico sea un nitrobenzeno, en una versión el activador hipóxico tiene la fórmula



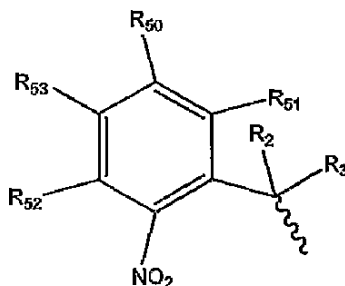
donde R₂ y R₃ son según se han definido en cualquiera de las versiones anteriores, y R₅₀, R₅₁, R₅₂ y R₅₃ son independientemente un grupo aceptor de electrones, H, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, estando dicho alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre éter (-OR²⁰), amino (-NH₂), amino monosustituido (-NR²⁰H), amino disustituido (-NR²¹R²²), alquilamino C₁₋₅ cíclico, imidazolilo, alquimpiperazinilo C₁₋₆, morfolino, tiol (-SH), tioéter (-SR²⁰), tetrazol, ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰), sulfixi (S(=O)OH), sulfinato (S(=O)OR²⁰), sulfinilo (S(=O)R²⁰), fosfonooxi (OP(=O)(OH)₂), fosfato (OP(=O)(OR²⁰)₂) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆.

sulfonamida conectada por N ($-\text{NH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$), sulfonamida monosustituida conectada por N ($-\text{NHR}^{21}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$), sulfonamida disustituida conectada por N ($-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$), sulfoxi ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$), sulfonato ($\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$), sulfonilo ($\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$), sulfixi ($\text{S}(=\text{O})\text{OH}$), sulfinato ($\text{S}(=\text{O})\text{OR}^{20}$), sulfinilo ($\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$), fosfonooxi ($\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$), fosfato ($\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{20})_2$) y sulfonamida ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{21}$ o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$), donde R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo heterocíclico C_3-C_{20} o un grupo arilo C_3-C_{20} , preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6 ; donde el grupo aceptor de electrones se selecciona entre halo, ciano ($-\text{CN}$), haloalquilo, carboxamida, nitro, aldehído ($-\text{CHO}$), ceto ($-\text{COR}^{20}$), alquenilo, alquinilo, amino cuaternario ($-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$), éster ($-\text{COOR}^{20}$), amida ($-\text{CONH}_2$), amida monosustituida ($-\text{CONHR}^{20}$), amida disustituida ($-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$), amida conectada por N ($-\text{NH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{20}$), amida monosustituida conectada por N ($-\text{NHR}^{21}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{20}$), amida disustituida conectada por N ($-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{20}$), sulfonamida conectada por N ($-\text{NH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$), sulfonamida monosustituida conectada por N ($-\text{NHR}^{21}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$), sulfonamida disustituida conectada por N ($-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$), sulfoxi ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$), sulfonato ($\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$), sulfonilo ($\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$) y sulfonamida ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{21}$ o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$), donde R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo heterocíclico C_3-C_{20} o un grupo arilo C_3-C_{20} , preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6 .

En una versión, al menos uno de R_{50} , R_{51} , R_{52} y R_{53} es un grupo aceptor de electrones. En una versión, al menos uno de R_{50} y R_{52} es un grupo aceptor de electrones.

En una versión, uno o más de los carbonos del anillo de fenilo está sustituido con un heteroátomo. En una versión, uno de los átomos de carbono en el anillo si sustituido por un nitrógeno para dar un grupo piridilo.

En otra versión de los activadores hipóxicos de nitrobenzeno, el activador hipóxico tiene la fórmula



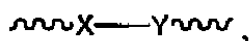
En esta versión del nitrobenzeno, R_2 , R_3 , R_{50} , R_{51} , R_{52} y R_{53} son según se describe en cualquiera de las versiones anteriores. En una versión, al menos uno de R_{50} , R_{51} , R_{52} y R_{53} es un grupo aceptor de electrones. En una versión, R_{52} es un grupo aceptor de electrones. En una versión, uno o más de los carbonos del anillo de fenilo está sustituido con un heteroátomo. En una versión, uno de los átomos de carbono en el anillo si sustituido por un nitrógeno para dar un grupo piridilo.

Grupo conector (L)

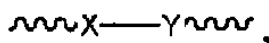
Si está presente en el agente antineoplásico protegido, el grupo conector, L, conecta el activador de la hipoxia con el agente antineoplásico. Esto es, el agente antineoplásico protegido tiene la fórmula Hip-L-N.

Generalmente, el grupo conector es un grupo que es susceptible de ser escindido a partir del activador hipóxico después de una reducción del activador hipóxico, produciendo un agente neoplásico modificado que es bien por sí mismo un agente neoplásico o bien a través de un reordenamiento, una degradación u otra modificación química produce un agente neoplásico. Algunos ejemplos específicos están incluidos en cualquier parte de esta patente de dichos reordenamientos y degradaciones de los agentes neoplásicos modificados resultantes de la escisión a partir del activador hipóxico.

En una versión, el grupo conector es un grupo de fórmula



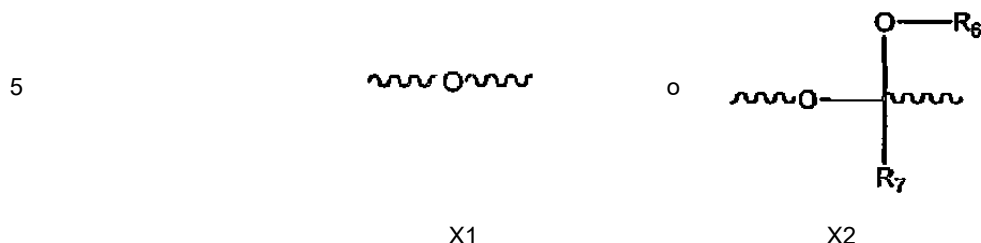
donde X es un grupo éter o acetal, e Y es un grupo separador según se describe con más detalle a continuación. En la fórmula



el enlace ondulado en el grupo X muestra el punto de unión de X al activador hipóxico, y el enlace ondulado en el grupo Y muestra el punto de unión del grupo Y grupo al agente antineoplásico.

Grupo X

En una versión, X es uno de los siguientes grupos éter (X1) o acetal (X2)



donde la línea ondulada en el lado izquierdo del grupo X indica el punto de unión al activador hipóxico y la línea ondulada en el lado derecho del grupo X indica el punto de unión al grupo Y.

En una versión, R₆ es un alquilo no sustituido o un alquilo sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos; y R₇ es hidrógeno, un alquilo no sustituido o un alquilo sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos.

En una versión, R₆ es un alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos, y R₇ es hidrógeno, un alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos, donde tanto para R₆ como para R₇ el grupo que contiene un heteroátomo contiene uno o más de hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfinico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano. En una versión, R₆ es un alquilo C₁-C₁₀ no sustituido.

En una versión, R₆ es un alquilo C₁-C₃ no sustituido o un alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos, y R₇ es hidrógeno, un alquilo C₁-C₃ no sustituido o un alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos, donde tanto para R₆ como para R₇ el grupo que contiene un heteroátomo contiene uno o más de hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfinico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano. En una versión, R₆ es un alquilo C₁-C₃ no sustituido.

En una versión, R₇ es hidrógeno y R₆ es un alquilo C₁-C₃ no sustituido o un alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfinico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano.

En una versión, R₆ es un alquilo C₁-C₁₀ no sustituido y R₇ es hidrógeno o un alquilo C₁-C₁₀ no sustituido.

En una versión, R₆ es un alquilo C₁-C₃ no sustituido y R₇ es hidrógeno o es un alquilo C₁-C₃ no sustituido.

En una versión, R₆ es metilo y R₇ es hidrógeno.

Grupo Y: generalmente Y puede ser cualquier grupo de forma que después de la reducción del activador hipóxico, el agente antineoplásico modificado liberado es citotóxico, o el agente antineoplásico modificado liberado experimenta una reordenación, una degradación u otra transformación química para producir un agente citotóxico.

En una versión, Y es una cadena de -(CH₂)_n- con n = 1-4 no sustituida o una cadena de -(CH₂)_n- con n = 1-4 sustituida con uno o más grupos que contienen heteroátomos. En una versión, Y es una cadena de -(CH₂)_n- con n = 1-4 no sustituida o una cadena de -(CH₂)_n- con n = 1-4 sustituida con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfinico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano.

En una versión, X es el grupo éter X1 e Y es -(CR^cR^d)- donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ no sustituido o alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más de hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfinico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano. En una versión, X e Y son

según se describe en la frase anterior, e Y está unido al agente antineoplásico a través del oxígeno de un grupo hidroxilo del agente antineoplásico; es decir, el agente antineoplásico protegido incluye un grupo formacetal y tiene la fórmula Hip-O-(CH₂)-O-N', donde el agente antineoplásico N es N'-OH.

5 En una versión, X es el grupo éter X1 e Y es -(CH₂)-. En una versión, X es el grupo éter X1, Y es -(CH₂)- e Y está unido al agente antineoplásico a través del oxígeno de un grupo hidroxilo del agente antineoplásico; es decir, el agente antineoplásico protegido incluye un grupo formacetal y tiene la fórmula Hip-O-(CH₂)-O-N', donde el agente antineoplásico N es N'-OH.

10 En una versión, X es el grupo acetal X2 e Y es una cadena de alquileo C₃-C₄ no sustituida o una cadena de alquileo C₃-C₄ sustituida con uno o más grupos que contienen heteroátomos. En una versión, X es el grupo acetal X2 e Y es una cadena de alquileo C₃-C₄ no sustituida o una cadena de alquileo C₃-C₄ sustituida con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfónico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano. En una versión, X es el grupo acetal X2, Y es según se describe en cualquiera de las frases anteriores, e Y está unido al agente antineoplásico a través del nitrógeno de un grupo amino del agente antineoplásico; es decir, el agente antineoplásico protegido incluye tiene la fórmula Hip-O-(alquileo C₃-C₄ sustituido o no sustituido)-NR-N', donde el agente antineoplásico N es N'-NRR'.

20 **Y es alquileo C₃:** en una versión, X es el grupo acetal X2 e Y es -(CR^eR^f)-(CR^gR^h)-(CH₂)-, donde R^e, R^f, R^g y R^h son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ no sustituido o alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más de hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfónico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano. En una versión, R^e y R^f tomados en conjunto pueden formar un grupo =O; es decir, -(CR^eR^f)- es -C(O)-. En una versión, R^g y R^h tomados en conjunto pueden formar un grupo =O; es decir, -(CR^gR^h)- es -C(O)-. En una versión, R^e y R^f se seleccionan independientemente entre -H y -O-Rⁱ, donde Rⁱ es alquilo C₁-C₅ no sustituido. En una versión, R^g y R^h se seleccionan independientemente entre -H y -O-Rⁱ, donde Rⁱ es alquilo C₁-C₅ no sustituido. En una versión, X es el grupo acetal X2, Y es como en cualquiera de las versiones descritas en las frases anteriores del párrafo, e Y está unido al agente antineoplásico a través del nitrógeno de un grupo amino del agente antineoplásico; es decir, el agente antineoplásico protegido incluye tiene la fórmula Hip-O-(alquileo C₃-C₄ sustituido o no sustituido)-NR-N', donde el agente antineoplásico N es N'-NRR'.

35 **Y es alquileo C₄:** en una versión, X es el grupo acetal X2 e Y es -(CR^eR^f)-(CR^gR^h)-(CRⁱR^k)-(CH₂)-, donde R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ y R^k son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ no sustituido o alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más de hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfónico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano. En una versión, R^e y R^f tomados en conjunto pueden formar un grupo =O; es decir, -(CR^eR^f)- es -C(O)-. En una versión, R^g y R^h tomados en conjunto pueden formar un grupo =O; es decir, -(CR^gR^h)- es -C(O)-. En una versión, Rⁱ y R^k tomados en conjunto pueden formar un grupo =O; es decir, -(CRⁱR^k)- es -C(O)-. En una versión, R^e y R^f se seleccionan independientemente entre -H y -O-Rⁱ, donde Rⁱ es -H o alquilo C₁-C₅ no sustituido. En una versión, R^g y R^h se seleccionan independientemente entre -H y -O-Rⁱ, donde Rⁱ es -H o alquilo C₁-C₅ no sustituido. En una versión, Rⁱ y R^k se seleccionan independientemente entre -H y -O-Rⁱ, donde Rⁱ es -H o alquilo C₁-C₅ no sustituido. En una versión, X es el grupo acetal X2, Y es como en cualquiera de las versiones descritas en las frases anteriores del párrafo, e Y está unido al agente antineoplásico a través del nitrógeno de un grupo amino del agente antineoplásico; es decir, el agente antineoplásico protegido tiene la fórmula Hip-O-(alquileo C₃-C₄ sustituido o no sustituido)-NR-N', donde el agente antineoplásico N es N'-NRR'.

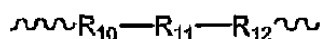
50 **Y es alquileo C₄ sustituido con un heterogrupo de cadena:** en una versión, X es el grupo acetal X2 e Y es -(CR^eR^f)-R^m-(CRⁱR^k)-(CH₂)-, donde R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ y R^k son según se han definido anteriormente más arriba, y R^m se selecciona entre -O-, -S-, -S(=O)₂-, -S(=O)O- y -NR³⁰-, donde R³⁰ se selecciona entre -C(=O)R³¹, -C(=O)NR³¹R³², -H, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfónico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano. Donde R³¹ y R³² se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfónico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano.

65 **Y contiene un grupo de liberación retardada:** en una versión, el grupo Y se elige de forma que el agente antineoplásico modificado liberado después de la reducción del activador hipóxico se convierte, después de la liberación, en el agente antineoplásico o en algún derivado activo del agente antineoplásico. En una versión, esta

degradación se produce mediante una degradación unimolecular con una semivida de segregación unimolecular de entre aproximadamente 0,01 segundos y aproximadamente 30 segundos. En una versión, esta degradación se produce mediante una degradación unimolecular con una semivida de segregación unimolecular de entre aproximadamente 0,5 segundos y aproximadamente 5 segundos.

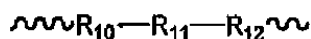
En esta versión de liberación retardada de Y, el agente antineoplásico o algún derivado activo del agente antineoplásico es suministrado no solamente en el sitio de reducción hipóxica del agente antineoplásico protegido, sino también en el tejido circundante. Esto se produce debido a que el agente antineoplásico modificado liberado después de la reducción del activador hipóxico tiene tiempo para difundir al tejido circundante antes de ser degradado para liberar el agente antineoplásico o el derivado activo del agente antineoplásico.

En una versión de liberación retardada, Y tiene la fórmula



donde R_{11} es un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, R_{10} es un enlace o un grupo que une el grupo R_{11} al grupo X del conector, y R_{12} es un enlace o un grupo que une el grupo R_{11} al agente antineoplásico.

En una versión, X es el grupo éter e Y tiene la fórmula



con R_{10} , R_{11} y R_{12} según se describe en cualquiera de las versiones de esta sección.

Generalmente, R_{11} puede ser cualquier grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, y el grupo arilo o heteroarilo puede ser un grupo monocíclico o puede ser un sistema anular condensado.

Algunos ejemplos de sistemas anulares condensados que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, naftilo, quinolina o isoquinolina.

En una versión, el grupo arilo o heteroarilo no es un sistema anular aromático monocíclico o condensado 5 de miembros.

En una versión, el punto de unión del grupo arilo o heteroarilo a los grupos R_{10} y R_{12} puede ser generalmente cualquier átomo del anillo al que puede haber unido un grupo sustituyente y que permitirá la eliminación de los grupos R_{10} y R_{12} . En una versión, el grupo arilo o heteroarilo es cualquier grupo que permita la eliminación en 1,6 o en 1,4.

En una versión, el grupo arilo o heteroarilo sustituido está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un grupo aceptor de electrones, sustituido o no sustituido, y un alcoxi sustituido o no sustituido.

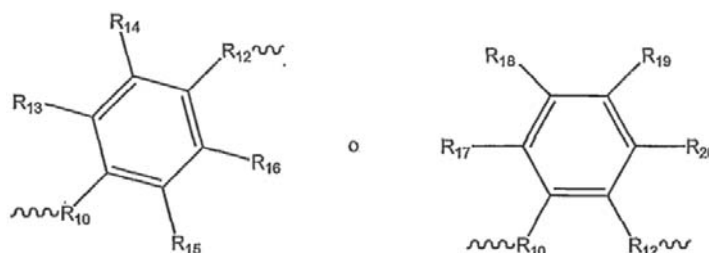
En una versión, el grupo arilo o heteroarilo sustituido está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un grupo aceptor de electrones, alquilo C_1-C_6 no sustituido, alquilo C_1-C_6 sustituido, alcoxi C_1-C_6 no sustituido y alcoxi C_1-C_6 sustituido; donde el alquilo o el alcoxi sustituido están sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre éter ($-OR^{20}$), amino ($-NH_2$), amino monosustituido ($-NR^{20}H$), amino disustituido ($-NR^{21}R^{22}$), alquilamino C_1-5 cíclico, imidazolilo, alquilpiperazinilo C_1-6 , morfolino, tiol ($-SH$), tioéter ($-SR^{20}$), tetrazol, ácido carboxílico ($-COOH$), éster ($-COOR^{20}$), amida ($-CONH_2$), amida monosustituida ($-CONHR^{20}$), amida disustituida ($-CONR^{21}R^{22}$), amida conectada por N ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), amida monosustituida conectada por N ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), amida disustituida conectada por N ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), sulfonamida conectada por N ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), sulfonamida monosustituida conectada por N ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), sulfonamida disustituida conectada por N ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), sulfoxi ($-S(=O)_2OH$), sulfonato ($S(=O)_2OR^{20}$), sulfonilo ($S(=O)_2R^{20}$), sulfoxi ($S(=O)OH$), sulfinato ($S(=O)OR^{20}$), sulfonilo ($S(=O)R^{20}$), fosfonooxi ($OP(=O)(OH)_2$), fosfato ($OP(=O)(OR^{20})_2$) y sulfonamida ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$ o $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$), donde R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo heterocíclico C_3-C_{20} o un grupo arilo C_3-C_{20} , preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6 ; y donde el grupo aceptor de electrones se selecciona entre halo, ciano ($-CN$), haloalquilo, carboxamida, nitro, aldehído ($-CHO$), ceto ($-COR^{20}$), alqueno, alquino, amino cuaternario ($-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$), éster ($-COOR^{20}$), amida ($-CONH_2$), amida monosustituida ($-CONHR^{20}$), amida disustituida ($-CONR^{21}R^{22}$), amida conectada por N ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$), amida monosustituida conectada por N ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$), amida disustituida conectada por N ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), sulfonamida conectada por N ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$), sulfonamida monosustituida conectada por N ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$), sulfonamida disustituida conectada por N ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$), sulfoxi ($-S(=O)_2OH$), sulfonato ($S(=O)_2OR^{20}$), sulfonilo ($S(=O)_2R^{20}$) y sulfonamida ($-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{21}$ o $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$), donde R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo heterocíclico C_3-C_{20} o un grupo arilo C_3-C_{20} , preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6 .

En una versión, el grupo arilo o heteroarilo sustituido está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -

Cl, -Br, -CN, -OCH₃, -NO₂, -NH₂, -NHR²⁰, -NR²⁰R²¹, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, sulfamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²⁰, o -S(=O)₂NR²⁰R²¹), carboxamida (-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR²⁰ o -C(=O)NR²⁰R²¹); donde R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, piridilo, piridazinilo y pirimidinilo. En todos los grupos heteroarilo monocíclicos, el punto de unión del grupo heteroarilo a los grupos R₁₀ y R₁₂ pueden estar generalmente en cualquier átomo del anillo al que pueda estar unido un grupo sustituyente y que permitirá la eliminación de los grupos R₁₀ y R₁₂.

En una versión, R₁₁ es un arilo sin sustituir o sustituido, particularmente un fenilo no sustituido o sustituido. En una versión, R₁₁ es un fenilo no sustituido o sustituido en el que los grupos R₁₀ y R₁₂ están en *orto* o en *para* entre sí; es decir, Y tiene la fórmula

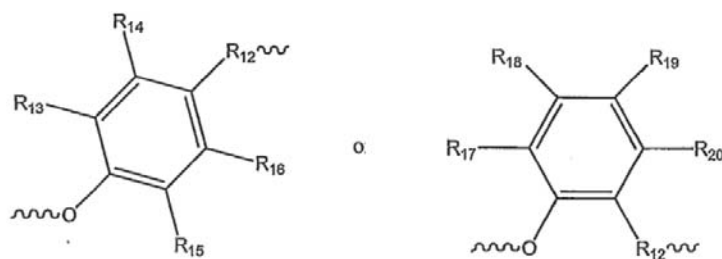


En una versión, R₁₃-R₂₀ se seleccionan independientemente entre un grupo aceptor de electrones, alquilo C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido y alcoxi C₁-C₆ sustituido; donde el alquilo o el alcoxi sustituido están sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre éter (-OR²⁰), amino (-NH₂), amino monosustituido (-NR²⁰H), amino disustituido (-NR²¹R²²), alquilamino C₁-5 cíclico, imidazolilo, alquilpiperazinilo C₁-6, morfolino, tiol (-SH), tioéter(-SR²⁰), tetrazol, ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-C(=O)-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰), sulfixi (S(=O)OH), sulfinato (S(=O)OR²⁰), sulfinilo (S(=O)R²⁰), fosfonooxi (OP(=O)(OH)₂), fosfato (OP(=O)(OR²⁰)₂) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆; y donde el grupo aceptor de electrones se selecciona entre halo, ciano (-CN), haloalquilo, carboxamida, nitro, aldehído (-CHO), ceto (-COR²⁰), alquenilo, alquinilo, amino cuaternario (-N⁺R²⁰R²¹R²²), éster (-COOR²⁰), amida (-CONH₂), amida monosustituida (-CONHR²⁰), amida disustituida (-CONR²¹R²²), amida conectada por N (-NH₂-C(=O)-R²⁰), amida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰), amida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-C(=O)-R²⁰), sulfonamida conectada por N (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida monosustituida conectada por N (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰), sulfonamida disustituida conectada por N (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰), sulfoxi (-S(=O)₂OH), sulfonato (S(=O)₂OR²⁰), sulfonilo (S(=O)₂R²⁰) y sulfonamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²¹ o -S(=O)₂NR²¹R²²), donde R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆.

En una versión, R₁₃-R₂₀ se seleccionan independientemente entre -F, -Cl, -Br, -CN, -OCH₃, -NO₂, -NH₂, -NHR²⁰, -NR²⁰R²¹, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, sulfamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²⁰ o -S(=O)₂NR²⁰R²¹), carboxamida (-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR²⁰ o -C(=O)NR²⁰R²¹); donde R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆.

En una versión, R₁₃-R₂₀ se seleccionan independientemente entre -F, -Cl, -Br, -CN, -OCH₃, -NO₂, -NH₂, -NHR²⁰, -NR²⁰R²¹, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, sulfamida (-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR²⁰ o -S(=O)₂NR²⁰R²¹), carboxamida (-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR²⁰ o -C(=O)NR²⁰R²¹); donde R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocíclico C₃-C₂₀ o un grupo arilo C₃-C₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆; y alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tiol, tioéter, éster sulfónico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tiol, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano.

En una versión, el grupo R₁₀ es un enlace y el grupo R₁₁ está unido directamente al grupo conector X. En una versión, el grupo X es el éter X1, el grupo R₁₀ es un enlace y R₁₁ es un fenilo no sustituido o sustituido en el que los grupos R₁₀ y R₁₂ están en *orto* o en *para* entre sí; es decir, el grupo conector L tiene la fórmula



y donde R₁₃-R₂₀ son según se describe en cualquier versión anterior.

- 5 **Grupo R₁₂:** R₁₂ es generalmente cualquier grupo capaz de unir el grupo arilo o heteroarilo R₁₁ a un grupo protegible del agente antineoplásico y que producirá el agente antineoplásico o un derivado citotóxico del agente antineoplásico después de la degradación del agente antineoplásico modificado que fue liberado después de la reducción del activador hipóxico.
- 10 En una versión, R₁₂ tiene la fórmula -(CR⁴⁰R⁴¹)-R⁴²- donde R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre -H, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tior, tioéter, éster sulfínico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tior, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; y R⁴² es un enlace o -OC(=O)-. En una versión, R₁₂ tiene la fórmula -(CR⁴⁰R⁴¹)-R⁴²- donde R⁴⁰ es -H y R⁴¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tior, tioéter, éster sulfínico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tior, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; y R⁴² es un enlace o -OC(=O)-. En una versión, R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴² son según se describe en cualquiera de las frases anteriores de este párrafo, que la condición de que R⁴² sea -OC(=O)- únicamente cuando el agente antineoplásico está unido al grupo conector a través del nitrógeno de una amina del agente antineoplásico. En una versión, R⁴⁰ y R⁴¹ son hidrógeno.
- 25 En una versión, R₁₂ es -CH₂- y R₁₂ está unido a un oxígeno del grupo hidroxilo del agente neoplásico. En una versión, R₁₂ es -CH₂- y R₁₂ está unido a un nitrógeno del grupo amino del agente neoplásico. En una versión, R₁₂ es -CH₂-O-C(=O)- y R₁₂ está unido a un nitrógeno del grupo amino del agente neoplásico.
- 30 En una versión, R₁₂ tiene la fórmula -(CR⁴⁰R⁴¹)-CR⁴³=CR⁴⁴-R⁴²- donde R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴² son como se ha descrito más arriba, y R⁴³ y R⁴⁴ se seleccionan independientemente entre -H, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre hidroxilo, éter, tior, tioéter, éster sulfínico, sulfóxido, sulfona, ácido sulfónico, éster de ácido sulfónico, sulfenamida, sulfonamida, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano; preferentemente hidroxilo, éter, tior, tioéter, ácido carboxílico, sal de un ácido carboxílico, éster, amida, aldehído, ceto, amino, halo y ciano. En una versión, R₁₂ tiene la fórmula -(CR⁴⁰R⁴¹)-CR⁴³=CR⁴⁴-R⁴²- donde R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴² son como se ha descrito más arriba, y R⁴³ y R⁴⁴ son -H.

Agentes antineoplásicos (N)

- 40 Generalmente, el agente antineoplásico, N, puede ser cualquier agente susceptible de ser protegido mediante el uso del activador hipóxico y de los grupos conectores descritos más arriba, y que genera un agente citotóxico antineoplásico o un agente antineoplásico modificado después de la liberación después de la reducción del activador hipóxico.
- 45 En una versión, N es un agente citotóxico que tiene una Cl₅₀ de menos de 100 microM y opcionalmente de menos de 1 microM, según se define mediante el ensayo de cribado del NCI como una CL₅₀ después de un tratamiento con el fármaco durante 24 h de una línea celular sensible. En una versión, el agente citotóxico tiene una Cl₅₀ de menos de 10 nanomolar. En una versión, N es doxorubicina. En una versión N es doxorubicina unida al activador hipóxico a través de un grupo conector que es tal que la reducción del activador hipóxico libera la doxorubicina modificada que tiene una Cl₅₀ en el intervalo nanomolar bajo.
- 50 En una versión, N se selecciona entre el grupo que consiste en maitansinas, enediyenos, discodermólidos, epotilonas, taxanos, caliqueamicinas y tedanólidos. En otra versión, N se selecciona entre el grupo que consiste en etopósido, vinblastina, vincristina, topotecán, 5-fluorouracilo, AQ4N e hidroxiurea.
- 55 Otros agentes antineoplásicos que pueden ser incorporados en o liberados desde los agentes antineoplásicos protegidos incluyen, pero no se limitan a, bleomicinas, caliqueamicinas, colchicina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, discodermólidos, doxorubicina y compuestos similares a la doxorubicina tales como epirubicina y derivados, enediyenos, epotilonas, etopósido, combretastatina A-4,

fludarabina, 5-fluorouracilo o profármacos de los mismos tales como Xeloda comercializado por Roche, hidroxiurea, hidroxiureapentostatina, maitansinas, 6-mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, agentes que contienen platino que incluyen, pero no se limitan a, carboplatino y cisplatino, prednisona, procarbazona, taxanos que incluyen, pero no se limitan a, docetaxel y paclitaxel, tedanólidos, tenipósido, 6-tioguanina, topotecán y alcaloides de la vinca que incluyen, pero no se limitan a, vinblastina y vincristina.

Otros agentes antineoplásicos que pueden ser incorporados en o liberados desde los agentes antineoplásicos protegidos incluyen, pero no se limitan a, agentes antiangiogénicos, agentes alquilantes, antimetabolitos, perturbadores de la polimerización de la microtubulina (por ejemplo, taxol), ciertos productos naturales, complejos de coordinación con platino, antracenedionas, ureas sustituidas, derivados de metilhidrazina, supresores adrenocorticales, ciertas hormonas y antagonistas, polisacáridos antineoplásicos y ciertas hierbas medicinales u otros extractos vegetales.

En una versión, los agentes antineoplásicos que pueden ser protegidos mediante el uso de los activadores hipóxicos y de los grupos conectores descritos en el presente documento son la clase de antibióticos citotóxicos conocidos como antraciclinas. Las antraciclinas incluyen, pero no se limitan a, aclarrubicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, pirarrubicina y valrubicina y cualquier análogo de las anteriores. Los análogos de la antraciclina son bien conocidos en la materia y están incluidos en la clase de las antraciclinas que pueden ser protegidas mediante el uso de los activadores hipóxicos y de los grupos conectores descritos en el presente documento.

Otros agentes antineoplásicos que pueden ser incorporados en o liberados desde los agentes antineoplásicos protegidos incluyen los análogos de cualquiera de los anteriores agentes descritos en esta sección. Con su conocimiento de la materia y las enseñanzas de esta patente, un experto en la materia comprenderá cómo identificar y sintetizar los análogos de los anteriores y cómo proteger los análogos de los anteriores para producir un agente antineoplásico protegido según se describe en esta patente.

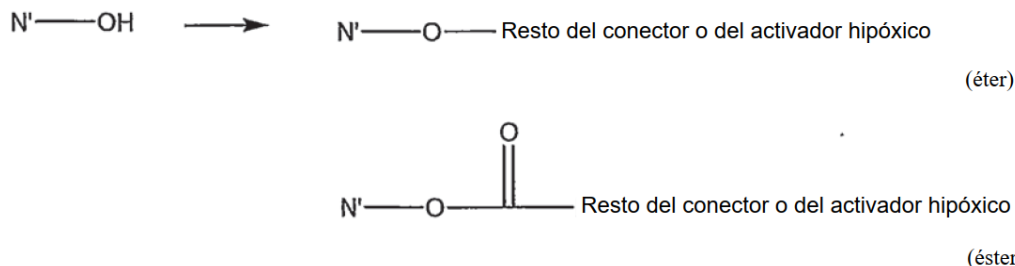
Unión del agente antineoplásico al grupo conector o al activador hipóxico: el agente antineoplásico está unido al activador hipóxico (Hip) bien directamente o bien a través de un grupo conector (L); es decir, la estructura del agente antineoplásico protegido es Hip-N o Hip-L-N. Generalmente, el activador hipóxico o el grupo conector puede estar unido a cualquier fracción del agente antineoplásico susceptible de unión y que proporcione un profármaco del agente antineoplásico.

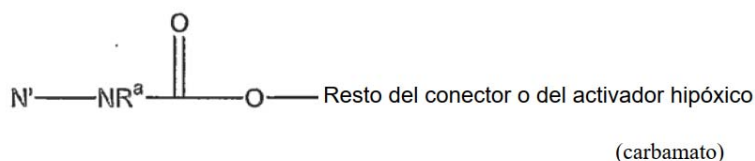
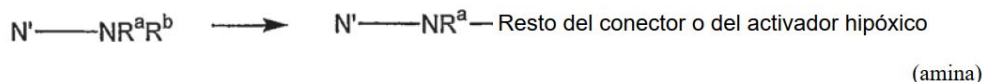
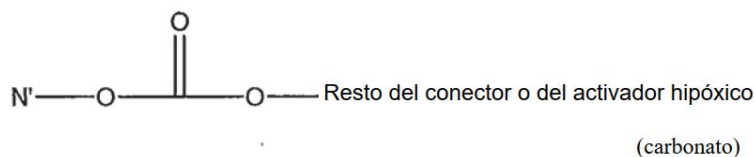
En una versión, el activador hipóxico o el grupo conector está unido a un grupo hidroxilo o amino del agente antineoplásico. En una versión, el hidrógeno del grupo hidroxilo y uno o más de los sustituyentes del grupo amino están sustituidos con un enlace a una fracción del activador hipóxico o del grupo conector. De esta forma, el agente antineoplásico puede estar unido al activador hipóxico o al grupo conector a través de una diversidad de grupos que incluyen, pero no se limitan a, éteres, carbamatos, carbonatos ésteres, acetales, amidas y aminas. En una versión, el activador hipóxico o el grupo conector está unido al agente antineoplásico a través de un éter, de una amina o de un carbamato.

El agente antineoplásico N puede estar representado como N'-Z, donde Z es -OH o -NR^aR^b y N' representa el resto del agente antineoplásico. R^a y R^b son tales que el -NR^aR^b es un grupo amino primario, secundario o terciario. Generalmente, -NR^aR^b es cualquier grupo de tipo amino capaz de unirse al activador hipóxico o al grupo conector mediante la sustitución de uno o de ambos R^a y R^b. En una versión, Z es -NH₂. En una versión, Z es -NHR^a.

En una versión, Z es un hidroxilo y el hidroxilo está unido a un grupo aromático del agente antineoplásico. En una versión, el grupo aromático al que está unido el hidroxilo es un fenilo o un fenilo sustituido. El fenilo sustituido puede ser parte de un sistema anular condensado.

En una versión, después de la protección mediante el activador hipóxico o el grupo conector, el agente antineoplásico está unido al activador hipóxico o al grupo conector de una de las siguientes formas





En una versión, después de la protección mediante el activador hipóxico o un grupo conector, el agente antineoplásico es unido al activador hipóxico o al grupo conector a través bien del éter o bien del conector de carbamato, según se muestra más arriba.

Además de los nitrógenos de la amina, pueden protegerse otros nitrógenos de los agentes antineoplásicos mediante el uso de los activadores hipóxicos y de los grupos conectores descritos en esta patente. Algunos ejemplos de grupos con nitrógeno que pueden ser protegidos incluyen, pero no se limitan a, grupos amida, aminas heterocíclicas (que incluyen, pero no se limitan a, indoles, imidazoles y bencimidazoles) y el nitrógeno de una isoquinolina. En el caso de las amidas, en una versión, el grupo unido directamente al nitrógeno del agente antineoplásico no es un carbamato.

En una versión, el agente antineoplásico

Procedimientos de tratamiento mediante el uso de los agentes antineoplásicos protegidos

Los agentes antineoplásicos protegidos pueden usarse en los procedimientos para el tratamiento del cáncer. En dichos procedimientos, se administra una cantidad eficaz de un agente antineoplásico protegido al sujeto. Generalmente, el sujeto puede ser cualquier mamífero humano o no humano. El sujeto preferido que es un sujeto humano. Otros sujetos en particular incluyen, pero no se limitan a, primates no humanos, perros, gatos, animales de granja, caballos. En una versión, el agente antineoplásico protegido es administrado solo. En una versión, el agente antineoplásico protegido es administrado junto con uno o más agentes anticancerosos adicionales. En una versión, el agente antineoplásico protegido es administrado junto con un tratamiento terapéutico del cáncer que incluye, pero no se limita a, cirugía y radiación. El agente antineoplásico protegido normalmente ser administrado en una composición farmacéutica. Varias de las composiciones farmacéuticas que pueden usarse se describen en la sección de formulaciones de esta patente.

Los agentes antineoplásicos protegidos y sus composiciones farmacéuticas pueden usarse para el tratamiento de cualquier tipo de cáncer en un sujeto, particularmente en un sujeto humano. Los cánceres que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, leucemia, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer óseo, cáncer de hígado, cáncer cerebral, cáncer de la laringe, de la vesícula biliar, del páncreas, del recto, de la paratiroides, de la tiroides, adrenal, del tejido neural, de cabeza y cuello, de estómago, de bronquios, de riñón, carcinoma de células basales, carcinoma epidermoide tanto del tipo ulcerativo como papilar, carcinoma de piel metastático, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de pulmón microcítico, cálculos biliares, tumor de los islotes, tumor cerebral primario, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de tricoleucocitos, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuronmas mucosales, ganglioneuromas intestinales, tumor hiperplásico del nervio corneal, tumor de constitución marfanoide, tumor de Wilm, seminoma, tumor leiomiomata, displasia cervical y carcinoma *in situ*, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma del tejido blando, carcinoide maligno, lesión cutánea tópica, micosis fungoide, rhabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otros, hipercalcemia maligna, tumor de las células renales, policitemia vera, adenocarcinoma,

glioblastoma multiforme, leucemias, linfomas, melanomas malignos y carcinomas epidermoides.

Los agentes antineoplásicos protegidos pueden usarse particularmente en el tratamiento de cánceres que contienen áreas significativas de tejido hipóxico. Dichos cánceres incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón, especialmente cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de páncreas y cáncer de próstata. Muchos de estos cánceres son analizados con fines ilustrativos a continuación. Los expertos en la materia apreciarán que la quimioterapia oncológica a menudo implica la administración simultánea o sucesiva de una diversidad de agentes anticancerosos y, según se analiza adicionalmente a continuación, los agentes antineoplásicos protegidos pueden usarse en terapias de combinación según se proporciona mediante los procedimientos descritos en el presente documento. Por lo tanto, en la descripción de los cánceres ilustrativos que contienen regiones hipóxicas susceptibles de un tratamiento con los agentes antineoplásicos protegidos, también se describen algunas terapias de combinación ilustrativas.

El cáncer de pulmón afecta a más de 100.000 varones y 50.000 mujeres en los estados Unidos, la mayoría de los cuales muere en el primer año del diagnóstico, haciendo que sea la principal causa de muerte por cáncer. Los protocolos actuales para el tratamiento del cáncer de pulmón implican la integración de la quimioterapia con o sin radioterapia o cirugía. Los agentes antineoplásicos protegidos, incluyendo aquellos que liberan los agentes quimioterapéuticos usados actualmente para el tratamiento de diversas formas del cáncer de pulmón, pueden usarse para el tratamiento del cáncer de pulmón, por ejemplo, mediante la sustitución de una forma no activada por hipoxia en la combinación, y pueden usarse otros agentes antineoplásicos protegidos en las terapias de combinación existentes. Se ha notificado una diversidad de regímenes quimioterapéuticos de combinación para el cáncer de pulmón microcítico, que incluyen las combinaciones que consisten en ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (CAV); etopósido y cisplatino (VP-16); y ciclofosfamida, doxorubicina y VP-16 (CAVP-16). Se han notificado unos beneficios de supervivencia modestos con el tratamiento con quimioterapias de combinación (etopósido más cisplatino) para el cáncer de pulmón no microcítico. Los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente pueden estar basados en cada uno de los agentes quimioterapéuticos enumerados más arriba.

Asimismo, diversos fármacos citotóxicos diferentes han producido una regresión al menos temporal del cáncer de ovario. Los fármacos más activos en el tratamiento del ovario han sido los agentes alquilantes, que incluyen ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, clorambucilo, tiotepa, cisplatino y carboplatino. Las terapias de combinación actuales para el cáncer de ovario incluyen cisplatino o carboplatino junto con ciclofosfamida a unos intervalos de entre 3 y 4 semanas durante entre seis y ocho ciclos. Los compuestos y los procedimientos descritos en el presente documento proporcionan formas de profármaco de cada uno de estos agentes y procedimientos para el tratamiento del cáncer de ovario en los que se usa un agente antineoplásico protegido según se describe en el presente documento en dichas combinaciones, bien para sustituir un agente o bien además del (los) agente(s) usado(s) actualmente.

El cáncer de próstata es la neoplasia más habitual en los hombres en los Estados Unidos y es la segunda causa más habitual de muerte por cáncer en los hombres por encima de la edad de 55, y se ha notificado que este cáncer consiste principalmente en tejido hipóxico. Se han notificado diversos protocolos de quimioterapia para su uso en la fase tardía de la enfermedad después de una recaída tras un tratamiento hormonal. Algunos agentes para el tratamiento del cáncer de próstata incluyen fosfato de estramustina, prednimustina y cisplatino, y las formas de profármaco de cada uno de estos agentes son proporcionadas por los compuestos y los procedimientos descritos en el presente documento, así como los procedimientos para el tratamiento del cáncer de próstata mediante el uso de dichos agentes. También se usa la quimioterapia de combinación para el tratamiento del cáncer de próstata, que incluye el tratamiento con fosfato de estramustina más prednimustina y cisplatino y 5-fluorouracilo, melfalano e hidroxiurea. Los compuestos y los procedimientos descritos en el presente documento proporcionan las formas de profármaco de cada uno de estos agentes y los procedimientos para el tratamiento del cáncer de próstata en los que se usa un agente antineoplásico protegido en dichas combinaciones, bien para sustituir un agente o bien además del (los) agente(s) usado(s) actualmente.

El cáncer de intestino grueso es la segunda causa más habitual de muerte por cáncer en los Estados Unidos, y asimismo es un cáncer caracterizado por regiones hipóxicas. Mientras que la quimioterapia en los pacientes con un cáncer colorrectal avanzado ha demostrado tener únicamente un beneficio mínimo, el 5-fluorouracilo es el tratamiento más eficaz para esta enfermedad. El 5-fluorouracilo es útil tanto solo como junto con otros fármacos, pero está asociado con únicamente una probabilidad de entre el 15 y el 20 por ciento de reducción en las masas tumorales medibles en un 50 por ciento o más. Por lo tanto, la forma de profármaco activada por hipoxia del 5-FU mediante el uso de los compuestos y de los procedimientos descritos en el presente documento y de los procedimientos para el tratamiento del cáncer de colon mediante el uso de ese profármaco, ofrece un beneficio terapéutico significativo y un potencial para satisfacer la necesidad no satisfecha de unos mejores procedimientos de tratamiento para esta enfermedad.

En una versión de los procedimientos de tratamiento, los agentes antineoplásicos protegidos pueden ser usados en varias metodologías conocidas en la terapia oncológica que incluyen, pero no se limitan a, "terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a anticuerpos" (ADEPT), "terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a virus (VDEPT),

“terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes” (GDEPT) y “terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a bacterias” (BDEPT). Los usos generales de los agentes antineoplásicos protegidos no están limitados a los anteriores procedimientos de tratamiento.

5 **Formulaciones, modos de administración, dosis, etc.**

Los agentes antineoplásicos protegidos normalmente estarán formulados en forma de formulaciones farmacéuticas para su administración a un sujeto. En esta sección se describen los modos de administración, las formulaciones y las dosis que pueden usarse cuando se tratan cánceres mediante el uso de los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente.

La administración de los agentes antineoplásicos protegidos para el tratamiento del cáncer puede ser efectuada mediante cualquier procedimiento que permita la administración de los profármacos en el sitio de acción, la región hipóxica de un tumor. Muchos fármacos oncológicos son administrados mediante una inyección intravenosa, y el agente antineoplásico protegido puede estar formulado para dicha administración, lo que incluye no solo formulaciones listas para su inyección sino también formulaciones liofilizadas o concentradas que deben ser rehidratadas o diluidas, respectivamente, antes de su inyección. Además de estas formulaciones, el agente antineoplásico protegido puede estar formulado para su administración por vía oral, por vía intraduodenal, mediante una inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), por vía tópica y rectal. Los expertos en la materia reconocerán que el agente antineoplásico protegido puede ser activado por las bacterias del intestino. Si no se desea dicha activación, entonces el profesional puede emplear una vía de administración o una formulación que dé como resultado una absorción del agente antineoplásico protegido antes de su entrada en el intestino grueso o el colon. La vía de administración real y la correspondiente formulación de los agentes antineoplásicos protegidos dependerá del tipo de cáncer que se esté tratando, del agente antineoplásico protegido seleccionado para su administración, de la gravedad del cáncer y de la edad, el peso y el estado del paciente, entre otros factores.

De una forma similar, la cantidad de agente antineoplásico protegido administrada, y por lo tanto la cantidad de agente antineoplásico protegido contenida en la dosis administrada y en el producto que comprende esa dosis, dependerá del sujeto que se va a tratar, de la gravedad del cáncer, de la localización del cáncer, de la velocidad de administración, de la disposición del profármaco (por ejemplo, solubilidad y citotoxicidad), del agente citotóxico liberado por el agente antineoplásico protegido y del juicio del médico descriptor. Sin embargo, una dosis eficaz está normalmente en el intervalo de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Era una persona de 70 kg, esto supondría entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 7 g/día, preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse unas dosis todavía mayores sin causar ningún efecto secundario prejudicial; las dosis mayores también pueden dividirse en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

Una formulación de un agente antineoplásico protegido puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para su administración oral en forma de un comprimido, de una cápsula, de un polvo para píldoras, de una formulación, de una solución y de una suspensión de liberación sostenida; para su inyección parenteral en forma de una solución, de una suspensión o de una emulsión estéril; para su administración tópica en forma de un ungüento o de una crema; y para su administración rectal en forma de un supositorio. Una formulación de un agente antineoplásico protegido puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para una administración individual de las dosis precisas, y normalmente incluirán un portador o un excipiente farmacéutico convencional.

Algunos portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o agentes de relleno, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes, y similares. Por lo tanto, para una administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen varios excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, pueden usarse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco para la preparación de las formas en comprimidos de las formulaciones de los agentes antineoplásicos protegidos descritos en el presente documento. Pueden emplearse unas composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina dura y blanda. Por lo tanto, algunos materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para su administración oral, el profármaco de las mismas puede estar combinado con varios agentes edulcorantes o saborizantes, sustancias colorantes o pigmentos, y si se desea, agentes emulsionantes o agentes suspensores, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

Algunos ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones del profármaco activado por hipoxia en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, propilenglicol acuoso o soluciones de dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden estar adecuadamente tamponadas, si se desea.

Los procedimientos para la preparación de las diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de fármaco activo son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta materia en vista de esta divulgación. Para algunos ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17ª Edición (1984).

Procedimientos de elaboración de los agentes antineoplásicos protegidos

Los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente pueden ser elaborados mediante una diversidad de procedimientos. Dados los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos, a continuación, y su conocimiento de la química medicinal sintética, un experto en la materia será capaz de sintetizar los agentes antineoplásicos protegidos de una forma directa.

Terapias de combinación

En una versión del procedimiento para el tratamiento del cáncer mediante el uso de los agentes antineoplásicos protegidos, se administra un agente antineoplásico protegido junto con una cantidad eficaz de uno o más agentes quimioterapéuticos, una cantidad eficaz de radioterapia, un procedimiento quirúrgico apropiado o cualquier combinación de dichas terapias adicionales.

Cuando un agente antineoplásico protegido se usa junto con una o más de las terapias adicionales, el agente antineoplásico protegido y a la terapia adicional pueden ser administrados al mismo tiempo o pueden ser administrados por separado. Por ejemplo, si un agente antineoplásico protegido es administrado con un agente quimioterapéutico adicional, los dos agentes pueden ser administrados simultáneamente o pueden ser administrados secuencialmente con algún tiempo entre las administraciones. Un experto en la materia comprenderá los procedimientos de administración de los agentes simultáneamente y secuencialmente y los posibles periodos de tiempo entre las administraciones.

Los agentes pueden ser administrados en la misma o en diferentes formulaciones, y pueden ser administrados a través de la misma o de diferentes vías.

Algunos agentes quimioterapéuticos que pueden usarse junto con los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente incluyen, pero no se limitan a, busulfano, improsulfano, piposulfano, benzodepa, carbocuna, 2-desoxi-D-glucosa, lonidamina, meturedpa, uredepa, altretamina, imatinib, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida, trimetilolmelamina, clorambucilo, clornafazina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, aclacinomicinas, actinomicina F(1), antramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, daunomicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiomicina, puomicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, 5-fluorouracilo, tegafur, L-asparaginasa, pulmozima, aceglatona, glicósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestabucilo, bisantreno, carboplatino, defofamida, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglucida, flutamida, nitrato de galio, hidroxiaurea, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-2, lentinano, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, ácido podofilínico, 2-etil-hidrazida, procarbazona, razoxano, sizofirano, espirogermanio, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, ácido tenuazonico, triazicuona, 2,2',2"-triclorotrietilamina, uretano, vinblastina, ciclofosfamida y vincristina. Otros agentes quimioterapéuticos que pueden usarse incluyen derivados de platino, que incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino y oxoplatino.

En una versión, los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente pueden usarse junto con un inhibidor de la antiangiogénesis que incluye, pero no se limita a, Avastin y algunos productos terapéuticos similares. En una versión de los procedimientos de tratamiento de combinación, se trata un sujeto con un inhibidor de la antiangiogénesis y posteriormente se trata con un agente antineoplásico protegido. En una versión de los procedimientos de tratamiento de combinación, un sujeto se trata con un inhibidor de la antiangiogénesis y posteriormente se trata con un agente antineoplásico protegido con otro agente quimioterapéutico, que incluye, pero no se limita a, cisplatino. En una versión de esta combinación de procedimientos de tratamiento mediante el uso de un inhibidor de la antiangiogénesis, el procedimiento se usa para el tratamiento del cáncer de mama.

En otra versión, un agente antineoplásico protegido es administrado con un agente antineoplásico que actúa bien directamente o bien indirectamente inhibiendo el factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF1a) o inhibiendo una proteína o una enzima, tales como un transportador de glucosa o el VEGF, cuya expresión o actividad está aumentada después del aumento de los niveles del HIF1a. Los inhibidores del HIF1a adecuados para su uso en esta versión de los procedimientos y de las composiciones descritas en el presente documento incluyen los inhibidores de la cinasa P13; LY294002; rapamicina; los inhibidores de la desacetilasa de histona tales como [(E)-(1S,4S,10S,21R)-7-[(Z)-etiliden]-4,21-diisopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraazabicyclo-[8,7,6]-tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentanona

(documento FR901228, depsipéptido); los inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90) tales como geldanamicina, 17-alilamino-geldanamicina (17-AAG) y otros análogos de la geldanamicina y radicicol y los derivados del radicicol tales como KF58333; genisteína; indanona; estaurosporina; los inhibidores de la cinasa de proteína 1 (MEK-1) tales como PD98059 (2'-amino-3'-metoxiflavona); PX-12 (disulfuro de 1-metilpropil 2-imidazolilo); pleurotina PX-478; 1,4-dióxidos de quinoxalina; butirato de sodio (NaB); nitropurruasiato de sodio (SNP) y otros donantes de NO; los inhibidores de los microtúbulos tales como novobiocina, panzem (2-metoxiestradiol o 2-ME2), vincristinas, taxanos, epotilonas, discodermólido y derivados de cualquiera de los anteriores; cumarinas; barbitúricos y los análogos del ácido tiobarbitúrico; camptotecinas; y el YC-1, un compuesto descrito en Biochem. Pharmacol., 15 de abril de 2001, 61 (8): 947-954 y sus derivados.

En otra versión, un agente antineoplásico protegido es administrado con un agente antiangiogénico, que incluye, pero no se limita a, los agentes antiangiogénicos seleccionados entre el grupo que consiste en angiostatina, un agente que inhibe o que antagoniza de otro modo la acción del VEGF, batimastat, captoprilo, inhibidor derivado del cartílago, genisteína, endostatina, interleucina, lavendustina A, acetato de medroxipregesterona, factor de plaquetas humano recombinante 4, taxol, tecogalano, talidomida, trombospondina, TNP-470 y Avastin. Otros inhibidores de la angiogénesis útiles para los fines de las terapias de combinación proporcionados por los presentes procedimientos y composiciones descritos en el presente documento incluyen los inhibidores de la Cox-2 como celecoxib (Celebrex), diclofenaco (Voltaren), etodolaco (Lodine), fenoprofeno (Nalfon), indometacina (Indocin), ketoprofeno (Orudis, Oruvailo), ketoralaco (Toradol), oxaprozino (Daypro), nabumetona (Relaten), sulindaco (Clinoril), tolmetina (Tolectin), rofecoxib (Vioxx), ibuprofeno (Advilo), naproxeno (Aleve, Naprosyn), ácido acetilsalicílico y paracetamol (Tylenol). Además, debido a que el ácido pirúvico juega un papel importante en la angiogénesis, pueden usarse miméticos del piruvato y de los inhibidores glicolíticos como los halopiruvatos, que incluyen el bromopiruvato, junto con un compuesto antiangiogénico y un agente antineoplásico protegido para el tratamiento del cáncer. En otra versión, un agente antineoplásico protegido es administrado con un agente antiangiogénico y otro agente antineoplásico que incluye, pero no se limita a, un agente citotóxico seleccionado entre el grupo que consiste en alquilantes, cisplatino, carboplatino y los inhibidores del ensamblaje de los microtúbulos, para el tratamiento del cáncer.

Además de la combinación de un agente antineoplásico protegido con los agentes descritos más arriba, los presentes procedimientos y composiciones descritos en el presente documento proporcionan una diversidad de combinaciones sinérgicas de un agente antineoplásico protegido y de otros fármacos antineoplásicos. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad los fármacos antineoplásicos que actúan "sinérgicamente" con un agente antineoplásico protegido según se describe en el presente documento. Por ejemplo, las referencias Vendetti, "Relevance of Transplantable Animal-Tumor Systems to the Selection of New Agents for Clinical Trial", Pharmacological Basis of Cancer Chemotherapy, Williams y Wilkins, Baltimore, 1975, y Simpson Herren y col., 1985, "Evaluation of In Vivo Tumor Models for Predicting Clinical Activity for Anticancer Drugs", Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 26: 330, describen procedimientos para ayudar a determinar qué dos fármacos actúan sinérgicamente. Aunque la sinergia no es necesaria para el beneficio terapéutico según los procedimientos descritos en el presente documento, la sinergia puede mejorar el resultado terapéutico. Puede decirse que dos fármacos poseen sinergia terapéutica si un régimen de dosificación de combinación de los dos fármacos produce una destrucción de las células tumorales significativamente mejor que la suma de los agentes individuales a unas dosis toleradas óptimas o máximas. El "grado de sinergia" puede definirse como el log neto de la destrucción de las células tumorales con el régimen de combinación óptima menos el log neto de la destrucción de las células tumorales con la dosis óptima del agente individual más activo. Se considera que unas diferencias en la destrucción celular mayores de diez veces (un log) son concluyentemente indicativas de una sinergia terapéutica.

Cuando un agente antineoplásico protegido se usa con otro agente antineoplásico, un agente antineoplásico protegido se administrará, al menos en algunas versiones, antes del inicio de la terapia con el otro fármaco o fármacos, y la administración se continuará normalmente a lo largo del transcurso del tratamiento con el otro fármaco o fármacos. En algunas versiones, el fármaco administrado conjuntamente con un agente antineoplásico protegido ser administrado a una dosis más baja, y opcionalmente durante periodos de tiempos más largos de lo que sería el caso en ausencia de la administración de un agente antineoplásico protegido. Dichas terapias a una "dosis baja" pueden implicar, por ejemplo, la administración de un fármaco antineoplásico que incluye, pero no se limita a, paclitaxel, docetaxel, doxorubicina, cisplatino o carboplatino, a una dosis menor que la aprobada y durante un periodo de tiempo más largo junto con un agente antineoplásico protegido administrado según los procedimientos descritos en el presente documento. Estos procedimientos pueden usarse para mejorar los resultados del paciente con respecto a las terapias realizadas actualmente mediante una destrucción más eficaz de las células cancerosas o una detención del crecimiento de las células cancerosas, así como la disminución de los efectos secundarios indeseados de la otra terapia. En otras versiones, el otro agente o agentes antineoplásicos serán administrados a los mismos niveles de dosificación usados cuando no se administra conjuntamente un agente antineoplásico protegido. Por lo tanto, cuando se emplea junto con un agente antineoplásico protegido, el (los) agente(s) antineoplásico(s) adicional(es) se administra(n) mediante el uso de cualquiera de las dosis habituales empleadas para esos agentes cuando se usan sin un agente antineoplásico protegido, o son menores que esas dosis habituales. La administración de un agente antineoplásico protegido según los procedimientos descritos en el presente documento puede facilitar por lo tanto al médico el tratamiento del cáncer con unos fármacos existentes (o aprobados posteriormente) a unas dosis más bajas (que las usadas actualmente), mejorando por lo tanto algunos o todos los efectos secundarios

tóxicos de dichos fármacos. La dosis exacta para un paciente dado varía entre paciente y paciente dependiendo de diversos factores que incluyen la combinación de fármacos empleada, la enfermedad en particular que se está tratando y el estado y los antecedentes clínicos del paciente, pero puede ser determinada únicamente mediante el uso de la pericia del artesano experto habitual en vista de las enseñanzas del presente documento.

Los regímenes de dosificación específicos de los agentes antineoplásicos conocidos y aprobados (es decir, la dosis eficaz recomendada) son conocidos por los médicos y se proporcionan, por ejemplo, en las descripciones de producto que se encuentran en el Physician's Desk Reference 2003, (Physicians' Desk Reference, 57ª Ed) Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J y/o que están disponibles en la Federal Drug Administration. Algunos regímenes de dosificación ilustrativos para determinados fármacos antineoplásicos también se proporcionan a continuación.

Los fármacos para el cáncer pueden clasificarse de forma general como alquilantes, antraciclinas, antibióticos, inhibidores de la aromatasas, bisfosfonatos, inhibidores de la ciclooxigenasa, moderadores del receptor de estrógenos, antagonistas del folato, arsenatos inorgánicos, inhibidores de los microtúbulos, modificadores, nitrosoureas, análogos de nucleósido, inhibidores de los osteoclastos, compuestos que contienen platino, retinoides, inhibidores de la topoisomerasa 1, inhibidores de la topoisomerasa 2 e inhibidores de la cinasa de tirosina. Según los procedimientos descritos en el presente documento, un agente antineoplásico protegido puede ser administrado conjuntamente con cualquier fármaco antineoplásico de cualquiera de estas clases, o puede ser administrado antes o después del tratamiento con cualquiera de dichos fármacos o combinación de dichos fármacos. Además, un agente antineoplásico protegido puede ser administrado junto con una terapia biológica (por ejemplo, un tratamiento con interferones, interleucinas, factores estimulantes de colonias y anticuerpos monoclonales). Los productos biológicos usados para el tratamiento del cáncer son conocidos en la materia e incluyen, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin), tositumomab y ¹³¹I tositumomab (Bexxar), rituximab (Rituxan). En una versión, sin embargo, el fármaco antineoplásico administrado conjuntamente con un agente antineoplásico protegido no es un inhibidor de la topoisomerasa.

Algunos alquilantes útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, busulfano (Myleran, Busulfex), clorambucilo (Leuceran), ifosfamida (con o sin MESNA), ciclofosfamida (Cytosan, Neosar), glufosfamida, melfalano, L-PAM (Alkeran), dacarbazina (DTIC-Dome) y temozolamida (Temodar). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un alquilante para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple o astrocitoma anaplásico. Como un ejemplo, el compuesto 2-bis[(2-cloroetil)amino] tetra-hidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, 2-óxido, también conocido habitualmente como ciclofosfamida, es un alquilante usado en el tratamiento de linfomas malignos en las fases III y IV, del mieloma múltiple, de la leucemia, de micosis fungoides, del neuroblastoma, del adenocarcinoma de ovario, del retinoblastoma y del carcinoma de mama. La ciclofosfamida es administrada para una terapia de inducción en unas dosis de 1.500-1.800 mg/m² que se administran por vía intravenosa en dosis divididas durante un periodo de entre tres y cinco días; para una terapia de mantenimiento, se administran 350-550 mg/m² cada 7-10 días, o se administran 110-185 mg/m² por vía intravenosa dos veces por semana. Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con ciclofosfamida administrada a esas dosis o a unas dosis más bajas y/o durante una duración más larga de lo normal que para la administración de ciclofosfamida sola.

Algunas antraciclinas útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, doxorubicina (Adriamicina, Doxilo, Rubex), mitoxantrona (Novantrona), idarubicina (Idamicina), valrubicina (Valstar) y epirubicina (Ellence). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con una antraciclina para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es una leucemia no linfocítica aguda, sarcoma de Kaposi, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma metastásico de ovario y cáncer de mama. Como un ejemplo, el compuesto (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxil]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, más conocido habitualmente como doxorubicina, es un antibiótico de antraciclina citotóxico aislado a partir de cultivos de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. La doxorubicina se ha usado con éxito para producir la regresión en afecciones neoplásicas diseminadas tales como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, tumor de Wilm, neuroblastoma, sarcomas de tejidos blandos y de hueso, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de las células transicionales de la vejiga, carcinoma tiroideo, linfomas tanto del tipo Hodgkin como del tipo no Hodgkin, carcinoma broncogénico y carcinoma gástrico. La doxorubicina se administra normalmente en una dosis en el intervalo de 30-75 mg/m² en forma de una inyección intravenosa única administrada a intervalos de 21 días; una inyección intravenosa semanal a unas dosis de 20 mg/m²; o a unas dosis de 30 mg/m² durante tres días sucesivos repetidos cada cuatro semanas. Según los procedimientos de los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente comenzando antes y continuando después de la administración de la doxorubicina a dichas dosis (o a unas dosis más bajas).

Algunos antibióticos útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen), bleomicina (Blenoxano), daunorubicina y daunomicina (Cerubidine, Danuoxome). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un antibiótico para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer

es un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda, otras leucemias y sarcoma de Kaposi.

5 Algunos inhibidores de la aromatasas útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, anastrozol (Arimidex) y letrozol (Femara). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un cáncer de mama.

10 Algunos inhibidores de bisfosfonatos útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, zoledronato (Zometa). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un inhibidor de bisfosfonatos para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en mieloma múltiple, metástasis óseas de tumores sólidos o cáncer de próstata.

15 Algunos inhibidores de la ciclooxigenasa útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, celecoxib (Celebrex). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un inhibidor de la ciclooxigenasa para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un cáncer de colon o un estado precanceroso conocido como poliposis adenomatosa familiar.

20 Algunos moduladores del receptor de estrógenos útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno (Nolvadex) y fulvestrant (Faslodex). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un modulador del receptor de estrógenos para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un cáncer de mama o el tratamiento se administra para prevenir la aparición o la reaparición del cáncer de mama.

25 Algunos antagonistas del folato útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metotrexato y tremetrexato. Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un antagonista del folato para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un osteosarcoma. Como un ejemplo, el compuesto ácido N-[4-[[[2,4-diamino-6-pteridinil]metil metilamino]benzoil]-L-glutámico, conocido habitualmente como metotrexato, es un fármaco antifolato que se ha usado en el tratamiento del coriocarcinoma gestacional y en el tratamiento de pacientes con mola invasiva y mola hidatiforme. También es útil en el tratamiento de las fases avanzadas del linfoma maligno y en el tratamiento de los casos avanzados de micosis fungoides. El metotrexato se administra como sigue. Para el coriocarcinoma, se administran inyecciones intramusculares de unas dosis de entre 15 y 30 mg diariamente durante el transcurso de cinco días, dichas tandas se repiten según sea necesario con un periodo de reposo de una o más semanas interpuesto entre las tandas de terapia. Para las leucemias, se administran inyecciones intramusculares dos veces por semana en unas dosis de 30 mg/m². Para la micosis fungoides, se administran inyecciones intramusculares semanales de unas dosis de 50 mg o, como alternativa, de 25 mg dos veces por semana. Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con metotrexato administrado a dichas dosis (o a unas dosis más bajas). La 5-metil-6-[[[3,4,5-trimetoxifenilo]-amino]metil]-2,4-quinazolidinamina (conocida habitualmente como trimetrexato) es otro fármaco antifolato que puede ser administrado conjuntamente con un agente antineoplásico protegido.

40 Algunos arsenatos inorgánicos útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, trióxido de arsénico (Trisenox). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un arsenato inorgánico para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es una leucemia promielocítica aguda resistente (APL).

45 Algunos inhibidores de los microtúbulos (según se usa en el presente documento, un "inhibidor de los microtúbulos" es cualquier agente que interfiere en el ensamblaje o el desensamblaje de los microtúbulos) útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, vincristina (Oncovin), vinblastina (Velban), paclitaxel (Taxol, Paxene), vinorelbina (Navelbina), docetaxel (Taxotere), epotilona B o D o un derivado de cualquiera, y discodermolida o sus derivados. Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un inhibidor de los microtúbulos para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón o microcítico, un sarcoma de Kaposi y un cáncer metastásico de origen mamario u ovárico. Como un ejemplo, el compuesto 22-oxo-vincalécoblastina, también conocido habitualmente como vincristina, es un alcaloide que se obtiene a partir de la planta común vinca rosada (Vinca rosea, Linn.) y es útil en el tratamiento de la leucemia aguda. También se ha demostrado que es útil junto con otros agentes oncológicos en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, del linfoma, del reticulosarcoma, del rabdomiosarcoma, del neuroblastoma y del tumor de Wilm. La vincristina se administra semanalmente a unas dosis intravenosas de 2 mg/m² en niños y de 1,4 mg/m² en adultos. Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con vincristina administrada a dichas dosis. En una versión, no se administra un agente antineoplásico protegido antes del tratamiento con un inhibidor de los microtúbulos, tales como un taxano, sino más bien, la administración de un agente antineoplásico protegido es administrada simultáneamente con o entre unos

pocos días y una semana después del inicio del tratamiento con un inhibidor de los microtúbulos.

Algunos modificadores útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, leucovorina (Wellcovorin), que se usa con otros fármacos tales como 5-fluorouracilo para el tratamiento del cáncer colorrectal. Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un modificador y otro agente antineoplásico para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un cáncer de colon. En una versión, el modificador es un compuesto que aumenta la capacidad de una célula para captar la glucosa, que incluye, pero no se limita a, el compuesto N-hidroxiurea. Se ha notificado que la N-hidroxiurea mejora la capacidad de una célula para captar 2-desoxiglucosa (véase la referencia Smith y col., 1999, Cancer Letters 141: 85) y la administración de N-hidroxiurea a unos niveles que se notifica que aumentan la captación de un agente antineoplásico protegido o para el tratamiento leucemia junto con la administración de un agente antineoplásico protegido según se describe en el presente documento es una versión de los procedimientos terapéuticos proporcionados en el presente documento. En otra de dichas versiones, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con óxido nítrico o con un precursor de óxido nítrico, tal como un nitrito orgánico o un NONOato de espermina, para el tratamiento del cáncer, ya que estos últimos compuestos estimulan la captación de glucosa, y por lo tanto estimulan la captación de un agente antineoplásico protegido.

Algunas nitrosoureas útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, procarbazona (Matulane), lomustina, CCNU (CeeBU), carmustina (BCNU, BiCNU, Gliadel Wafer) y estramustina (Emcit). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con una nitrosourea para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un cáncer de próstata o un glioblastoma, lo que incluye el glioblastoma multiforme recurrente.

Algunos análogos de nucleósido útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, mercaptopurina, 6-MP (Purinethol), fluorouracilo, 5-FU (Aduvico), tioguanina, 6-TG (Tioguanina), hidroxiurea (Hydrea), citarabina (Cytosar-U, DepoCyt), floxuridina (FUDR), fludarabina (Fludara), pentostatina (Nipent), cladribina (Leustatina, 2-CdA), gemcitabina (Gemzar) y capecitabina (Xeloda). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un análogo de nucleósido para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es una leucemia linfocítica B (CLL), una tricoleucemia, un adenocarcinoma del páncreas, un cáncer de mama metastásico, un cáncer de pulmón no microcítico o un carcinoma colorrectal metastásico. Como un ejemplo, el compuesto 5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona, también conocido habitualmente como 5-fluorouracilo, es un antimetabolito análogo de nucleósido eficaz en el tratamiento paliativo del carcinoma de colon, de recto, de mama, de estómago y de páncreas en pacientes que se consideran incurables con cirugía u otros medios. El 5-fluorouracilo es administrado en una terapia inicial a unas dosis de 12 mg/m² y administradas por vía intravenosa una vez al día durante 4 días sucesivos, no excediendo la dosis diaria los 800 mg. Si no se observa toxicidad en ningún momento durante el transcurso de la terapia, se administran 6 mg/kg por vía intravenosa los días 6º, 8º, 10º y 12º. No se administra ninguna terapia los días 5º, 7º, 9º ni 11º. En pacientes con poco riesgo o en aquellos que no están en un estado nutricional adecuado, se administra una dosis diaria de 6 mg/kg durante tres días, no excediendo la dosis diaria los 400 mg. Si no se observa toxicidad en ningún momento durante el tratamiento, pueden administrarse 3 mg/kg los días 5º, 7º y 9º. No se administra ninguna terapia los días 4º, 6º ni 8º. Una secuencia de inyecciones sobre cualquier programa constituye una tanda de terapia. Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con 5-FU administrado a dichas dosis o con la forma de profármaco Xeloda con las dosis ajustadas correspondientemente. Como otro ejemplo, el compuesto 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, también conocido habitualmente como 6-tioguanina, es un análogo de nucleósido eficaz en la terapia de las leucemias no pímocíticas agudas. La 6-tioguanina se administra por vía oral a unas dosis de aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal por día. La dosis diaria total puede ser administrada de una vez. Si después de cuatro semanas de dosis a este nivel no hay ninguna mejora, la dosis puede aumentarse con precaución hasta 3 mg/kg/día. Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con la 6-TG administrada a dichas dosis (o a unas dosis más bajas).

Algunos inhibidores de los osteoclastos útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, pamidronato (Aredia). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un inhibidor de los osteoclastos para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer son las metástasis óseas osteolíticas del cáncer de mama, y también se administra uno o más agentes anticancerosos adicionales conjuntamente con un agente antineoplásico protegido.

Algunos compuestos de platino útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cisplatino (Platinol) y carboplatino (Paraplatin). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un compuesto de platino para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un cáncer testicular metastásico, un cáncer de ovario metastásico, un carcinoma de ovario y un cáncer de las células transicionales de la vejiga. Como un ejemplo, el compuesto cis-diaminodicloroplatino (II), conocido habitualmente como cisplatino, es útil en el tratamiento paliativo de tumores testiculares y ováricos metastásicos, y para el tratamiento del cáncer de las células transicionales de la

vejiga que no es abordable con cirugía ni con radioterapia. El cisplatino, cuando se usa para el cáncer de vejiga avanzado, es administrado en inyecciones intravenosas a unas dosis de 50-70 mg/m² una vez cada entre tres y cuatro semanas. Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con cisplatino administrado a estas dosis (o a unas dosis más bajas).

Pueden administrarse uno o más agentes anticancerosos adicionales conjuntamente con el compuesto de platino y un agente antineoplásico protegido. Como un ejemplo, puede administrarse Platinol, Blenoxano y Velbam conjuntamente con un agente antineoplásico protegido. Como otro ejemplo, puede administrarse Platinol y Adriamicina conjuntamente con un agente antineoplásico protegido.

Algunos retinoides útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, tretinoína, ATRA (Vesanoid), alitretinoína (Panretin) y bexaroteno (Targretin). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un retinoide para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en APL, sarcoma de Kaposi y linfoma de linfocitos T.

Algunos inhibidores de la topoisomerasa 1 útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, topotecán (Hycamtin) e irinotecán (Camptostar). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un inhibidor de la topoisomerasa 1 para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un carcinoma metastásico de ovario, de colon o de recto, o un cáncer de pulmón microcítico. Sin embargo, como se ha indicado más arriba, en una versión de los procedimientos descritos en el presente documento, la administración de un agente antineoplásico protegido puede preceder o seguir, o ambas, a la administración de un inhibidor de la topoisomerasa 1, pero no se administra junto con el mismo.

Algunos inhibidores de la topoisomerasa 2 útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, etopósido, VP-16 (Vepesid), tenipósido, VM-26 (Vumon) y fosfato de etopósido (Etopophos). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un inhibidor de la topoisomerasa 2 para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en tumores testiculares resistentes, la leucemia linfoblástica aguda resistente (ALL) y el cáncer de pulmón microcítico. Sin embargo, como se ha indicado más arriba, en una versión de los procedimientos descritos en el presente documento, la administración de un agente antineoplásico protegido puede preceder o seguir, o ambas, a la administración de un inhibidor de la topoisomerasa 2, pero no se administra junto con el mismo.

Algunos inhibidores de la cinasa de tirosina útiles en la práctica de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, imatinib (Gleevec). Según los procedimientos descritos en el presente documento, se administra un agente antineoplásico protegido conjuntamente con un inhibidor de la cinasa de tirosina para el tratamiento del cáncer. En una versión, el cáncer es una CML o un tumor estromal gastrointestinal maligno metastásico o inoperable.

Por lo tanto, en el presente documento se describen procedimientos para el tratamiento del cáncer en los que se administra un agente antineoplásico protegido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes anticancerosos adicionales a un paciente. Algunas versiones específicas de dichos otros agentes anticancerosos incluyen, sin limitación, 5-metil-6-[[[(3,4,5-trimetoxifenilo)amino]-metil]-2,4-quinazolinadiamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (8S,10S)-10-(3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-gliciloil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 22-oxo-vincalcublastina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 2-bis[[[(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, 2-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; el ácido N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]-metilamino]benzoil]-L-glutámico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o cis-diaminodicloroplatino (II). Los procedimientos descritos en el presente documento son aplicables de forma general a todos los cánceres, pero tienen un beneficio terapéutico particularmente significativo en el tratamiento de tumores sólidos, que se caracterizan por amplias regiones de tejido hipóxico. Algunos cánceres en particular que pueden ser tratados con los procedimientos descritos en el presente documento se analizan en la siguiente sección.

Ejemplos

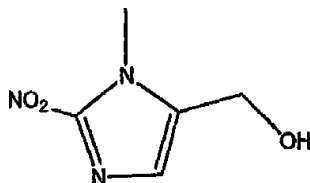
Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de los compuestos, de las composiciones y de los procedimientos descritos en esta patente. Estos ejemplos no pretenden limitar en modo alguno el ámbito de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Síntesis de fracciones de un activador por hipoxia basado en nitroimidazol

Este ejemplo ilustra procedimientos para la síntesis de intermedios de una fracción de un activador hipóxico basado

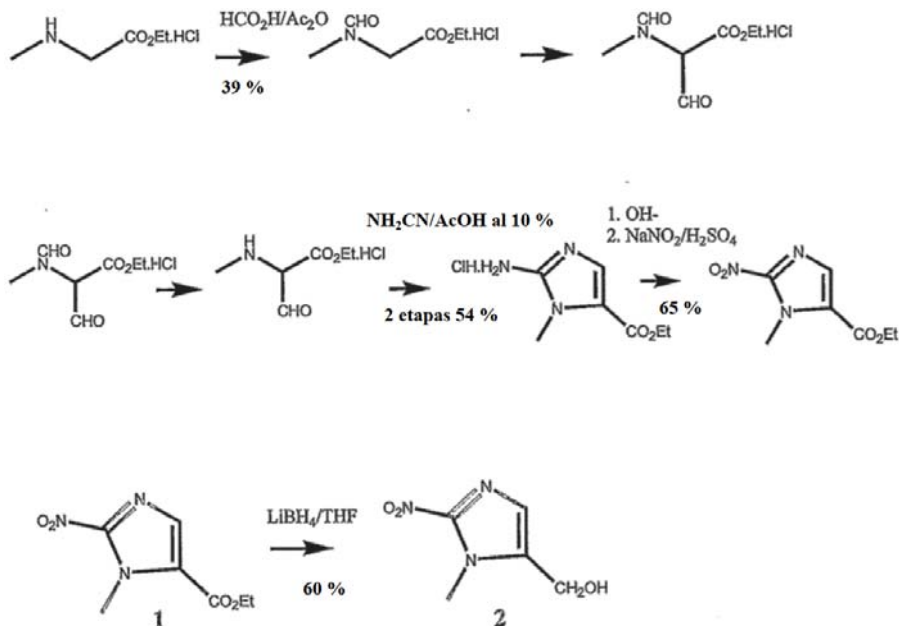
en nitroimidazol útiles en los procedimientos descritos en el presente documento para la síntesis de los agentes antineoplásicos protegidos. Algunos procedimientos de síntesis adicionales se proporcionan en el Ejemplo 7. En la parte A, se proporciona un procedimiento ilustrativo para la síntesis de



N-1-metil-2-nitro-5-hidroximetil imidazol

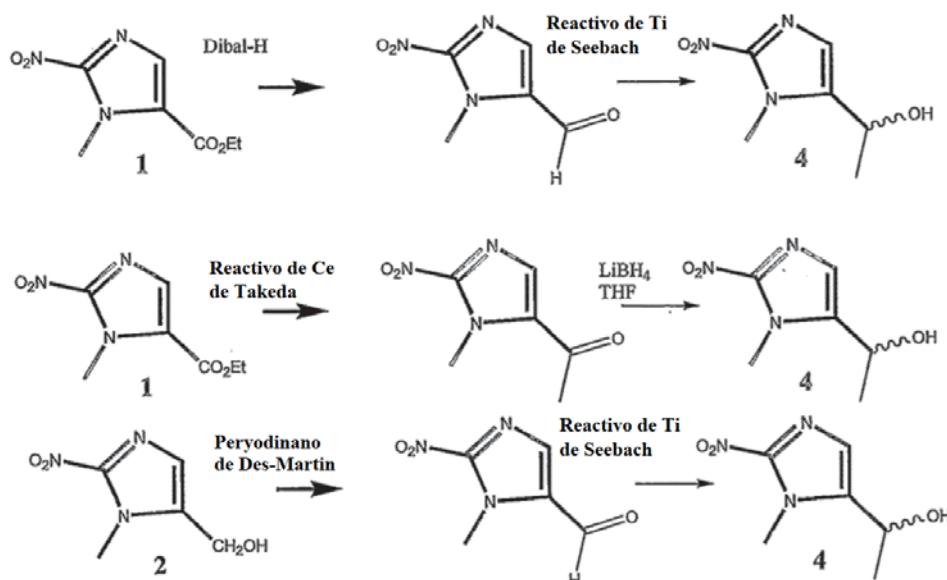
a partir de clorhidrato de etil sarcosina. El (3-metil-2-nitro-3H-imidazol-4-il)-metanol es un ejemplo de lo que se indica en esta patente como un "alcohol primario de nitroimidazol". Debido a que los agentes antineoplásicos protegidos que contienen este activador hipóxico pueden ser activados en algunas células incluso en unas condiciones normóxicas debido al ataque en el carbono primario del alcohol por parte de la glutatión-S-transferasa o a través de un mecanismo similar, y debido a que la sustitución adicional de este carbono puede reducir o eliminar dicha activación no deseada, también se describen en esta patente versiones de un alcohol secundario que se denominan "los alcoholes secundarios de nitroimidazol". La síntesis de dichos alcoholes secundarios de nitroimidazol se presenta en la parte B de este ejemplo.

Parte A. Síntesis de un alcohol primario de nitroimidazol. El siguiente esquema proporciona un procedimiento para la síntesis del alcohol primario de nitroimidazol (el compuesto 2 del esquema) a partir de etil sarcosina. En este esquema, se convierte en primer lugar el clorhidrato de etilsarcosina en clorhidrato de etil-N-formil-C-formil sarcosina; un procedimiento adecuado para dicha conversión se describe en la referencia Jonas, 1949, J. Am. Chem. Soc. 71: 644. El último compuesto se convierte después en un compuesto denominado en este esquema "el éster de nitroimidazol" (el compuesto 1 del esquema); un procedimiento adecuado para dicha conversión se describe en la referencia Asato y col., 1972, J. Med. Chem. 15: 1086. Después, el éster de nitroimidazol se convierte en el alcohol primario de nitroimidazol; un procedimiento adecuado para dicha conversión se describe en Parveen y col., 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9: 2031



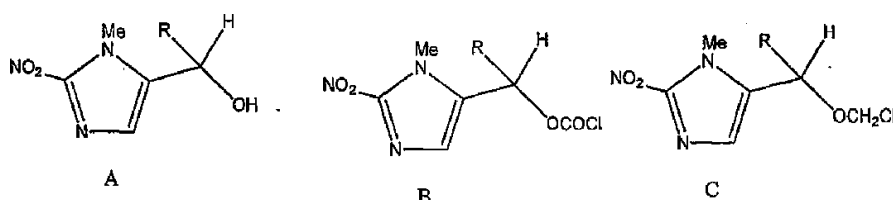
Todos los ejemplos mostrados a continuación tienen la fracción de nitroimidazol portadora de un grupo metilo en la posición 1. Este grupo metilo puede ser, como alternativa, un grupo alquilo portador de un impedimento estérico u otros grupos según se describe en esta patente. Dichos análogos serían útiles en la reducción de la actividad del grupo nitro en 2 frente a una reducción de dos electrones *in vivo* por parte de enzimas insensibles al oxígeno tales como la diaforasa DT. Mediante la reducción de la capacidad de los agentes antineoplásicos protegidos de ser activados por enzimas insensibles al oxígeno, se aumentará la selectividad hacia los tumores hipóxicos. Dichos análogos impedidos pueden ser sintetizados mediante el uso del esquema anterior y sustituyendo el éster de N metilglicina por un éster de N alquil glicina impedido tal como el éster de N neopentil glicina. Pueden contemplarse otros grupos impedidos que incluyen, pero no se limitan a, t-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo o cualquier variantes sustituida con un heteroátomo.

Parte B. *Síntesis de un alcohol secundario de nitroimidazol.* Como se ha indicado más arriba, en esta sección se describen los alcoholes secundarios de nitroimidazol y los procedimientos para su síntesis. En tres procedimientos ilustrativos diferentes, según se muestra en los siguientes esquemas, se convierte bien el éster de nitroimidazol (el compuesto 1 en el esquema en la parte A y en los siguientes esquemas) o bien el alcohol primario de nitroimidazol (el compuesto 2 en el esquema en la parte A y en los siguientes esquemas) en el alcohol secundario de nitroimidazol mediante el uso bien de reactivos de cerio (segundo esquema, a continuación; véase Takeda y col., Organic Syntheses, volumen 76, página 228 y siguientes, y las referencias mencionadas en el mismo) o bien de reactivos de titanio (el primer y el tercer esquema, a continuación (véase Imwinkelried y col. Organic Syntheses, volumen CV 8, página 495 y siguientes, y las referencias mencionadas en el mismo)).



Los alcoholes primarios y secundarios de nitroimidazol (el compuesto A, a continuación) pueden a su vez ser convertidos en el cloroformiato (el compuesto B, a continuación) y el clorometil éter (el compuesto C, a continuación), compuestos descritos en el presente documento, que se muestran a continuación.

R = H o Me



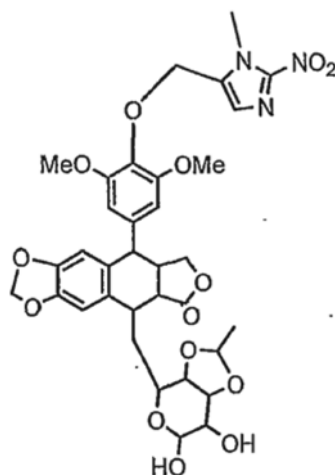
Los anteriores compuestos A, B y C, son útiles como intermedios en la síntesis de los agentes antineoplásicos protegidos activados por hipoxia, en los que sirven para bloquear el grupo hidroxilo, amino y otros grupos del agente antineoplásico protegido.

Ejemplo 2

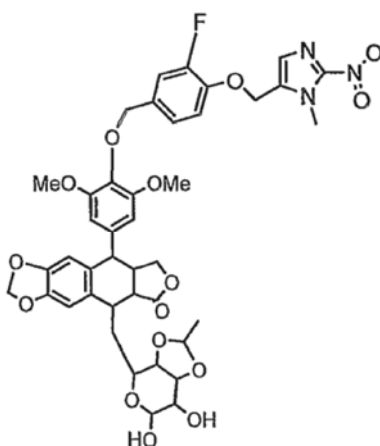
Etopósido

El siguiente es un ejemplo profético de un agente antineoplásico que contiene un grupo fenólico.

El fármaco antitumoral etopósido puede ser alquilado específicamente en su posición fenólica mediante el uso del reactivo 1-metil-2-nitro-5-bromometil-imidazol descrito en el Ejemplo 1 en unas condiciones suaves con una base moderada tal como carbonato de potasio en un disolvente anhidro tal como DMF. Alternativamente, la alquilación anterior puede ser efectuada en unas condiciones de Mitsunobu entre el metil-2-nitro-5-hidroximetil-imidazol y el etopósido mediante el uso de trifetil fosfina y de azodicarboxilato de isopropilo en DMF. Una reacción y unas condiciones experimentales análogas se proporcionan en Toki, et.al., Journal of Organic Chemistry, 2002, 67, 1866-1872, en el Ejemplo 1. La siguiente fórmula estructural presenta un ejemplo no limitante de dicha estructura.



Puede usarse un alquil éter fenólico de nitroimidazol portador de un alcohol bencílico en *para* o en *orto* para formar una conexión éter con el grupo fenólico del etopósido de una forma análoga a la descripción anterior. Puede acoplarse un alquil éter fenólico de nitroimidazol portador de un alcohol bencílico en *para* o en *orto* para formar un éter con el fenol del etopósido convirtiendo en primer lugar el alcohol bencílico en un bromuro y haciéndolo reaccionar después en las condiciones alquilantes habituales descritas más arriba, para efectuar el deseado enlace éter con el etopósido. Alternativamente, pueden aplicarse las condiciones de Mitsunobu descritas más arriba para formar el deseado éter. La siguiente fórmula estructural presenta un ejemplo no limitante de dicha estructura.



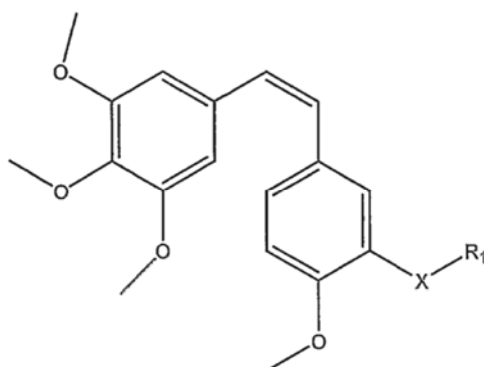
Ejemplo 3

Combretastatina A-4 y análogos

El siguiente es un ejemplo profético de un agente antineoplásico que contiene un grupo fenólico.

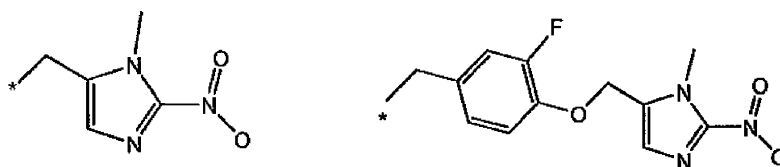
La combretastatina A-4 es un potente inhibidor de los microtúbulos y posee un único grupo fenólico que se cree que es esencial para la actividad citotóxica del compuesto. Existe un análogo de la combretastatina A-4 que difiere únicamente en la sustitución del grupo fenólico por un grupo amino, y es progresivamente más potente que la combretastatina A-4. Estos dos compuestos son modificados y transformados en inactivos, y después liberados hipóxicamente mediante el uso de los agentes antineoplásicos protegidos descritos en esta patente. (para una revisión de esta colección de análogos de la combretastatina, véase: Nam, N, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 1697-1722). Muchos de estos análogos activos pueden ser protegidos como se describe a continuación de una forma análoga.

Las estructuras de la combretastatina A-4 y de su análogo amino se muestran a continuación (A-4: X = O, R₁ = H y análogo amino: X = NH y R₁ = H)

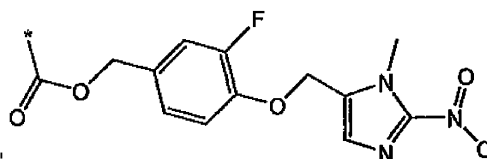


Pueden usarse los siguientes grupos protectores para proteger el grupo hidroxilo o amino de la combretastatina A-4 y de los análogos, donde el * indica el punto de unión.

5 Profármacos cuando X es O o NH



Profármaco cuando X es sólo NH



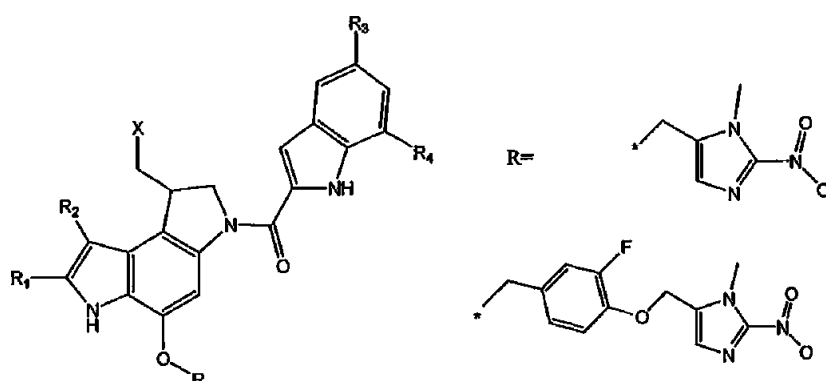
10 La conexión de la tercera construcción de nitroimidazol con la combretastatina A-4 parental es menos óptima, ya que el carbonato resultante puede ser inestable *in vivo* debido a las esterasas generales. La combretastatina A-4 de partida está disponible comercialmente. El análogo amino puede ser sintetizado según se notifica en Ohsumi, K, J. Med. Chem., 41 (16), 3022 -3032, 1998. La síntesis de otro análogo puede encontrarse en las referencias descritas en Nam, N, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 1697-1722.

Ejemplo 4

La familia de la duocarmicina

20 El siguiente es un ejemplo profético de un agente antineoplásico que contiene un grupo fenólico.

25 La tecnología activada hipóxicamente descrita en esta patente también puede ser aplicada a la familia de la duocarmicina. Una conexión alquilo simple se describe en cualquier parte de esta patente y puede ser sintetizada de forma directa mediante los procedimientos descritos más arriba para el etopósido. La conexión del conector inferior al fenol de una duocarmicina puede ser sintetizada de forma directa como se ha descrito más arriba para el etopósido. Se han sintetizado muchos análogos de la duocarmicina y un experto en la materia comprenderá que el fenol libre en la posición indicada como O-R puede ser protegido mediante el uso de la tecnología del agente antineoplásico protegido descrita en esta patente, (véanse las referencias para las opciones de análogos: Denny, W, A, Current Medicinal Chemistry, 2001, 533-44 y Searcey, M, Current Pharm. Discovery, 2002, 8, 1375-89.)



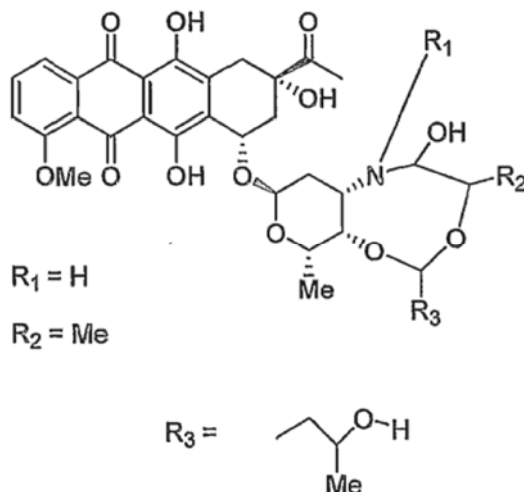
X puede ser una diversidad de grupos, que incluyen, pero no se limitan a, halo y sulfonolato y particularmente -Cl. Mediante el uso de los reactivos descritos más arriba para el etopósido, los profármacos activados hipóxicamente mostrados pueden ser sintetizados de forma directa, donde el asterisco es la conexión con el fenol o la amina de la duocarmicina.

Ejemplo 5

Barminomicina y análogos relacionados

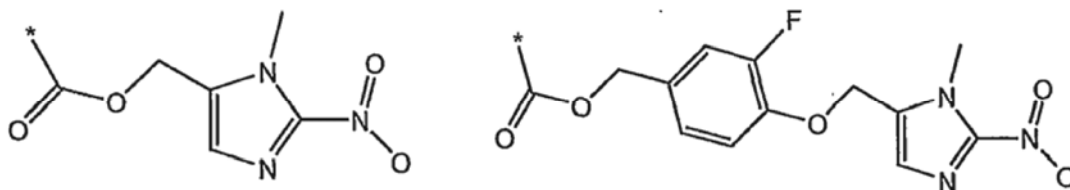
El siguiente es un ejemplo profético de un agente antineoplásico que contiene un grupo hemiaminal.

La barminomicina es un producto natural relacionado con la daunorrubicina. Sirve como un análogo alquilante preactivado de la daunorrubicina al portar una funcionalidad hemiaminal que está en equilibrio tras la eliminación del agua para formar la imina activa (Moufarij, M. A., y col., *Chemico-Biological Interactions*, 138, 2001, 137-153). Esta funcionalidad añadida da como resultado una citotoxicidad que está aumentada en aproximadamente 1.000 veces con respecto a la daunorrubicina o a la doxorubicina



Esta toxina ha sido el objeto de una solicitud de patente, la JP4187096, que la combina de una forma descrita vagamente con un anticuerpo que tiene un reconocimiento doble de la barminomicina y un antígeno específico

La barminomicina puede ser modificada regioespecíficamente en el nitrógeno de la función hemiaminal con el carbonato de nitrofenilo derivado del 1-metil-2-nitro-5-hidroxiometil imidazol para producir el producto mostrado más arriba, del que se muestra el R_1 a continuación (estructura de la izquierda), siendo el asterisco la conexión con el nitrógeno. Alternativamente, puede hacerse reaccionar el nitrógeno del hemiaminal de la barminomicina con los carbonatos de nitrofenilo del éter alquil fenólico de nitroimidazol portador de un alcohol bencílico en *para* o en *orto* como se ha descrito previamente para producir el análogo de la barminomicina donde y el ejemplo de R_1 se muestra a continuación (estructura de la derecha), siendo el asterisco la conexión con el nitrógeno.

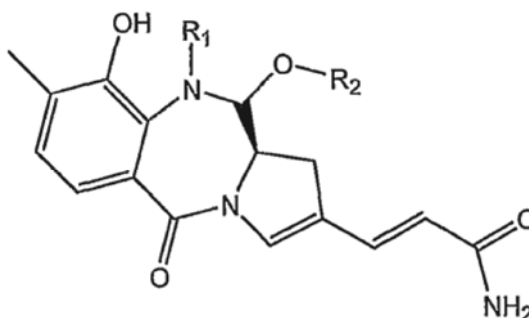


Ejemplo 6

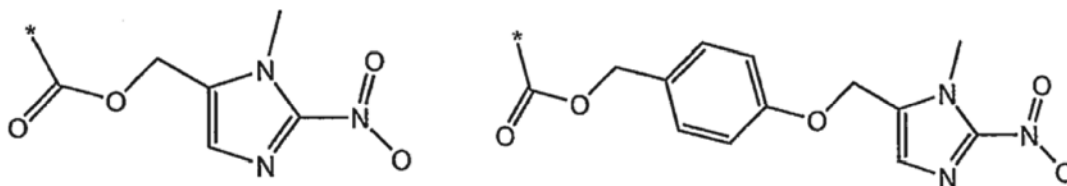
5 Antramycin y análogos relacionados

El siguiente es un ejemplo profético de un agente antineoplásico que contiene un grupo hemiaminal.

10 La antramycin es un producto antitumoral natural del que se han identificado muchos parientes naturales tales como tomamycin, sibiromycin, chicamycin A, neotramycin A y B y DC-81, entre otros. Se han sintetizado muchos análogos sintéticos sobre la base de estos productos naturales, y sus procedimientos de síntesis se han revisado bien en Kamal A., y col., Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents, 2002, 2, 215-254. Estos agentes antineoplásicos comparten una importante característica común ya que en un disolvente acuoso existen en forma de un hemiaminal ($R_1 = H$ y $R_2 = H$ en la estructura mostrada a continuación para la estructura de la antramycin). Es
15 esta fracción de hemiaminal, que se equilibra con la forma de imina, la que es capaz de reticular el N_2 de una guanina del ADN después de la unión del fármaco en el surco menor del ADN. Este acontecimiento de reticulación es responsable de la toxicidad de estos compuestos y de su actividad antineoplásica.



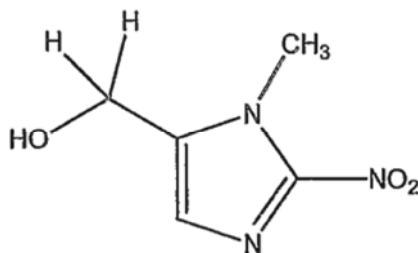
20 El N del hemiaminal ha sido protegido como un profármaco en forma de un carbamato de paranitrofenilo por Thurston en un intento de crear una versión del profármaco que sea activada por una enzima nitrorreductasa de *E. Coli*. Finalmente, esta enzima debía ser administrada en un tumor de una forma específica mediante su conjugación con un anticuerpo específico tumoral. Esta metodología se conoce de forma general como ADEPT. Un grupo nitrobenzilo no es susceptible de ser reducido por las enzimas de los mamíferos dado su bajo potencial de
25 reducción. No se realiza ninguna mención ni en la publicación periódica (Sagnou, M. J., Bioorganic and Medicinal Letters, 2000, 10, 2082) ni en la patente US 6608192 B1 ni en las presentaciones relacionadas, relativa al direccionamiento a las zonas hipóxicas de los tumores mediante el uso de un mecanismo de liberación específico hipóxico. Contemplamos la formación de profármacos de la serie de la antramycin mediante el uso de los mismos reactivos que los descritos más arriba para la barminomycin. Estas reacciones producirán profármacos de
30 antramycin en los que R_2 es H o un grupo alquilo tal como un metilo, dependiendo del pretratamiento con disolvente (agua, metanol u otro alcohol) de la antramycin y donde R_1 se muestra a continuación de una forma análoga al ejemplo de la barminomycin, siendo el asterisco la unión al nitrógeno del hemiaminal.



Ejemplo 7

40 Síntesis del N-1-metil-2-nitro-5-hidroximetil-imidazol

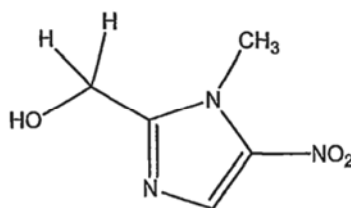
Se llevaron a cabo los siguientes procedimientos sintéticos para sintetizar el N-1-metil-2-nitro-5-hidroximetil-imidazol.



- 5 El éster: se sintetizó el N-1-metil-2-nitro -5-carboetoxiimidazol según el procedimiento descrito en la referencia, Asato G; Berkelhammer, G., J. Med. Chem. 1972, 15, 1086. En la etapa que implica una C-formilación, la base prescrita, KO^tBU fue sustituida por NaH. El producto se caracterizó mediante una RMN H1

- 10 El alcohol: la reducción de la funcionalidad éster a un alcohol primario se llevó a cabo siguiendo una hidrólisis del éster al ácido. A una mezcla del ácido (49 mmol) en THF (1.500 ml) y trietilamina (71 mmol), enfriada a -10 C se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (71 mmol) y se agitó durante 30 m. La temperatura se elevó hasta -5 C y se agitó durante 30 m. Después de la desaparición del material de partida, se añadió lentamente NaBH₄ (263 mmol) a la mezcla de reacción seguido de la adición de agua (200 ml) durante 30 m. Después de 30 m adicionales, la mezcla de reacción se filtró con una capa de Na₂SO₄ anhidro, los volátiles se eliminaron con un rotavapor, y el residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo para producir un sólido esencialmente puro que se recrystalizó en EtOAc-hexanos para producir el producto puro. El producto se caracterizó mediante una CL-EM, mostrando un pico significativo en el peso molecular apropiado, y mediante una RMN H1

- 20 Síntesis del N-1-metil-5-nitro-2-hidroximetil-imidazol



- 25 A una mezcla del éster (disponible comercialmente) (2 g, 10 mmol), THF (100 ml) se añadió gota a gota LiBH₄ (2 M en THF, 2 ml) a la temperatura ambiente. Después de la adición de la solución de LiBH₄, la mezcla se agitó adicionalmente durante 20 h. Después de la desaparición del material de partida, se añadió una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (1 ml) a la mezcla de reacción, después la mezcla se agitó durante 1 h, se añadió metanol (10 ml) a la mezcla de reacción. Una filtración y una purificación en columna ultrarrápida (eluyente EtOAc:Hexano = 1:1 (v/v)) dio el alcohol puro en forma de un sólido de color blanco (1 g, 65 %). El producto se caracterizó mediante una RMN H1

Ejemplo 8

Síntesis de los bromuros:

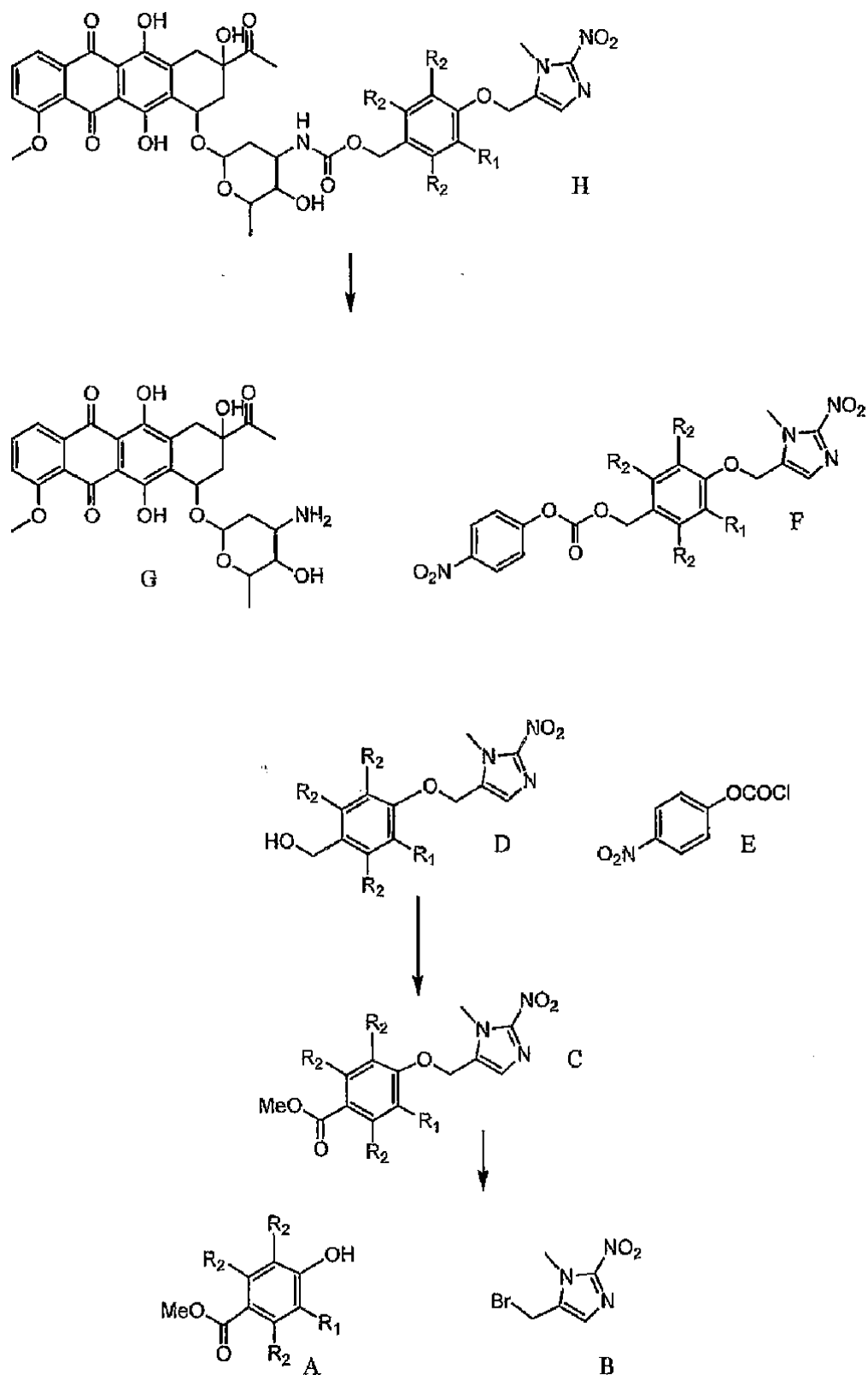
- 35 Los bromuros pueden ser preparados fácilmente a partir de los correspondientes alcoholes preparados según los Ejemplos 7 y 1 por medio de diversos procedimientos conocidos en la bibliografía. En uno de dichos procedimientos, se añadió una solución de N-1-metil-2-nitro-5- hidroximetil-imidazol (1 eq, 1,8 molar) y diisopropiletilamina (2 eq) en CH₂Cl₂ anhidro a una solución de un complejo de PPh₃-Br₂ (comercial o en una solución preparada *in situ*, 3,5 molar) mientras se mantenía a 0 C y la mezcla de reacción se agitó a 0 C hasta que el análisis mediante una TLC mostró la completa desaparición del material de partida. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para producir el bromuro deseado, el reactivo B. El producto se caracterizó mediante una RMN H1.

- 45 El correspondiente derivado de 5-nitroimidazol se sintetizó de una forma similar a partir de N-1-etil-5-nitro-2-hidroximetil-nitroimidazol

Esquemas retrosintéticos generales para la síntesis de los Ejemplos 9, 10 y 11 Daunorrubicina protegida mediante un activador hipóxico unido a través de diversos grupos de liberación retardada

50

Estos ejemplos proporcionan los esquemas sintéticos para la síntesis de tres versiones del compuesto H en el siguiente esquema.



5 Ejemplo 9

Síntesis del Compuesto H con R₁ es nitro, R₂ es hidrógeno en el anterior esquema

1: síntesis del intermedio C, R₁ es nitro, R₂ es hidrógeno

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió una mezcla de A, R₁ es nitro, R₂ es hidrógeno, el reactivo disponible comercialmente (100 mg), B (110 mg), K₂CO₃ (200 mg) y acetona (anhidra, 1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Una vez terminada la reacción, los sólidos se eliminaron mediante una filtración a través del papel de filtro, y se obtuvo el producto puro C (145 mg) después de una cromatografía ultrarrápida (eluyente EtOAc:Hexano (50:50 (v/v))).

2: reducción de C: síntesis del intermedio D, R₁ es nitro, R₂ es hidrógeno::

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió una mezcla de C (145 mg), LiBH₄ (2 M en THF, 1 ml) y THF anhidro (5 ml). La solución se agitó después a la temperatura ambiente durante 24 h. Una vez terminada la reacción, una purificación mediante una cromatografía ultrarrápida dio el alcohol puro D (87 mg).

3: síntesis del intermedio de carbonato F, R₁ es nitro, R₂ es hidrógeno

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió una mezcla de C, R₁ es nitro, R₂ es hidrógeno (87 mg), THF (2 ml), piridina (0,1 ml) y cloroformiato de p-nitrofenol (87 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. La cromatografía ultrarrápida dio el producto puro (120 mg).

4: síntesis del Compuesto H, R₁ es nitro, R₂ es hidrógeno

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió una mezcla de F (20 mg), DMF (1 ml), la sal de HCl de la daunorrubicina (25 mg) y DIEA (diisopropiletilamina) (0,1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla se vertió en 10 ml de diclorometano y se lavó con salmuera (3 x 5 ml). La cromatografía ultrarrápida dio el producto puro (30 mg).

Ensayo clonogénico

Ejemplo 10

Síntesis del Compuesto H con R₁ es fluoro, R₂ es fluoro

1: síntesis del intermedio C R₁ es fluoro, R₂ es fluoro

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió una mezcla de A, R₁ es fluoro, R₂ es fluoro (120 mg), B (100 mg), K₂CO₃ (310 mg) y acetona (anhidra, 2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y los sólidos se eliminaron mediante una filtración a través de papel de filtro y la solución orgánica se lavó con K₂CO₃ al 5 % (3 x 10 ml). La evaporación dio C, R₁ es fluoro, R₂ es fluoro en forma de un sólido de color blanco.

2: reducción de C R₁ es fluoro, R₂ es fluoro: síntesis del intermedio D R₁ es fluoro, R₂ es fluoro:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió una mezcla de C- R₁ es fluoro, R₂ es fluoro (de la reacción anterior), LiBH₄ (2 M en THF, 0,2 ml) y THF anhidro (10 ml). La solución se agitó después a la temperatura ambiente durante 24 h. Una vez terminada la reacción, una purificación mediante una cromatografía ultrarrápida dio el alcohol puro D, R₁ es fluoro, R₂ es fluoro.

3: síntesis del intermedio de carbonato F, R₁ es fluoro, R₂ es fluoro:

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió una mezcla de C, R₁ es fluoro, R₂ es fluoro (0,45 mmol), THF (2 ml), piridina (0,1 ml) y cloroformiato de p-nitrofenol (0,54 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. La cromatografía ultrarrápida dio el producto puro.

4: síntesis del Compuesto H donde R₁ es fluoro y R₂ es fluoro

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió una mezcla de F, R₁ es fluoro, R₂ es fluoro (8,8 mg), DMF (1 ml), la sal de HCl de la daunorrubicina (10 mg) y DIEA (0,1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla se vertió en 10 ml de diclorometano y se lavó con salmuera (3 x 5 ml). La cromatografía ultrarrápida dio el producto puro (6,6 mg).

Ejemplo 11

Síntesis del Compuesto H, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno:

1: síntesis del intermedio C, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió ácido 4-hidroxil-2-fluorobenzoico (1 g), metanol (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (al 98 %, 0,1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla se vertió en 100 ml de agua helada, y la filtración dio el producto puro A, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno, (lg) en forma de un sólido de color blanco.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió una mezcla de A, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno (100 mg), B (100 mg), K₂CO₃ (200 mg) y acetona (anhidra, 1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La solución orgánica combinada se lavó después con K₂CO₃ al 5 % (acuoso, 3 x 10 ml) para retirar el exceso de A y después se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación dio C, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno (130 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

2: reducción de C, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno: síntesis del intermedio D, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió una mezcla de C, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno (100 mg), LiBH₄ (2 M en THF, 1 ml) y THF anhidro (5 ml). La solución se agitó después a la temperatura ambiente durante 24 h. Una vez terminada la reacción, una purificación mediante una cromatografía ultrarrápida dio el alcohol puro D, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno (60 mg).

3: síntesis del intermedio de carbonato F, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno:

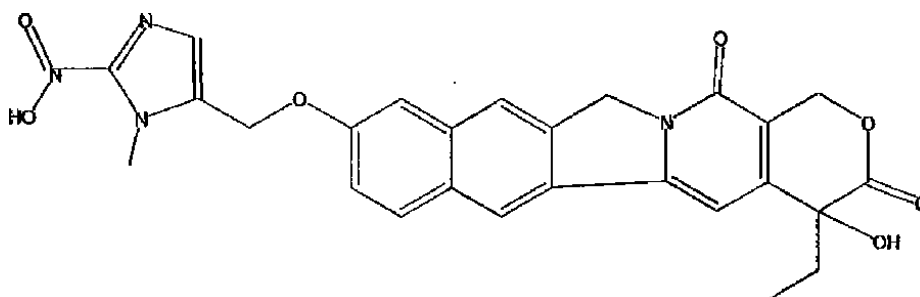
En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió una mezcla de C, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno (10 mg), THF (2 ml), piridina (0,1 ml) y cloroformiato de p-nitrofenol (10 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. La cromatografía ultrarrápida dio el producto puro (14 mg).

4: síntesis del Compuesto H donde R₁ es fluoro y R₂ es hidrógeno:

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió una mezcla de F, R₁ es fluoro, R₂ es hidrógeno (8,5 mg), DMF (1 ml), la sal de HCl de la daunorrubicina (10,7 mg) y DIEA (0,1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla se vertió en 10 ml de diclorometano y se lavó con salmuera (3 x 5 ml). La cromatografía ultrarrápida dio el producto puro.

Los productos sintetizados en los Ejemplos 9, 10 y 11 se caracterizaron mediante una CL-EM con un pico principal del peso molecular apropiado

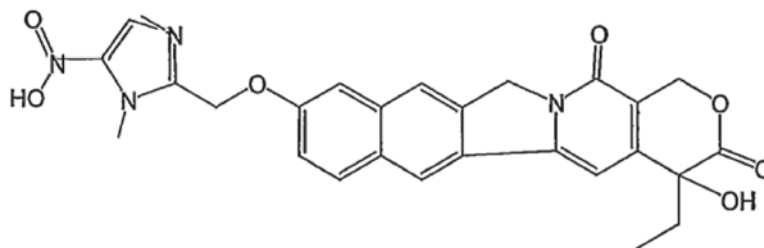
Ejemplo 12



Alquilación de la 10-hidroxicamptotecina con N-1-metil-2-nitro-5-(bromometil)-imidazol

La alquilación del grupo hidroxilo fenólico de la 10-hidroxicamptotecina se llevó a cabo en las condiciones convencionales usadas miles de veces en la bibliografía para alquilar la fracción fenólica de la 10-hidroxicamptotecina: se agitó una mezcla de 10-hidroxicamptotecina (2 eq, 0,1 milimolar) en DMF anhidra desclasificada, K₂CO₃ anhidro (3 eq) y el pertinente bromuro de nitroimidazol (1 eq) a la TA durante aproximadamente 16 h y los volátiles se eliminaron en un rotavapor. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para producir los deseados éteres proporcionados en este Ejemplo 12 (5-nitro). Los compuestos se caracterizaron mediante una CL-EM mostrando un pico principal del peso molecular apropiado

Ejemplo 13



Alquilación de la 10-hidroxicamptotecina con N-1-metil-5-nitro-2-(bromometil)-imidazol

- 5 La alquilación, la purificación y la caracterización se llevaron a cabo de una forma análoga a los procedimientos descritos en el anterior Ejemplo 12

Ejemplo 14

10 Pruebas biológicas

Se usaron los siguientes ensayos biológicos para la caracterización de varios de los agentes antineoplásicos protegidos.

- 15 A) Ensayo de toxicidad clonogénica

Introducción

20 Para determinar si un fármaco es un agente antineoplásico eficaz, usamos un ensayo clonogénico como una prueba rigurosa de la supervivencia celular. El ensayo clonogénico mide la capacidad reproductora de una célula superviviente mediante la determinación específica de si la célula puede crecer para formar una colonia de más de 50 células. En resumen, las células se tratan con un fármaco para una exposición aguda, y después se retira el fármaco. Las células se tripinizan para formar suspensiones celulares individuales y se ponen en placas unas cifras conocidas de células y se incuban hasta que se forman colonias. Se cuentan las colonias y la supervivencia de las

25 células se calcula sobre la base del número de colonias formadas en los grupos tratados en comparación con el número de colonias formadas en los controles sin tratar. Con objeto de determinar si un fármaco es selectivamente tóxico en unas condiciones anóxicas, las células son expuestas al fármaco tanto al aire (normoxia) como completamente sin oxígeno (anoxia). Los términos aeróbico y normóxico se usan de forma intercambiable.

30 ***Procedimientos experimentales***

Se sembraron células humanas H460 de crecimiento exponencial (obtenidas a partir de la ATCC) en placas de vidrio con muescas de 60 mm a entre 2,5 y 5 x 10⁵ células por placa, y se cultivaron en medio RPMI complementado con un 10 % de suero bovino fetal durante 2 días antes de iniciar el tratamiento. El día del experimento se prepararon

35 soluciones madre de fármaco de concentraciones conocidas en medio completo y se añadieron 2 ml a cada placa. Las placas de vidrio se precintaron en recipientes herméticos de aluminio equipados con una válvula para controlar el flujo de gas. Para conseguir un equilibrio completo entre la fase gaseosa y la fase líquida se realizaron una serie de intercambios de gas en cada recipiente con agitación. Los recipientes se evacuaron y se gasificaron bien con una mezcla gaseosa anóxica certificada (95 % de nitrógeno y 5 % de dióxido de carbono) o bien con una mezcla gaseosa aeróbica (95 % de aire y 5 % de dióxido de carbono). Específicamente, cada recipiente se evacuó hasta

40 menos de 26 pulgadas de mercurio y se mantuvo durante 15 segundos antes de gasificar a 20 psi y se mantuvo de nuevo durante 15 segundos. Después de una serie de cinco evacuaciones y gasificaciones, los recipientes se mantuvieron 5 minutos adicionales antes de la evacuación y el relleno final de cada recipiente con la mezcla gaseosa deseada a 0,5 psi por encima de la presión atmosférica, las células se incubaron durante 2 horas a 37 °C.

45 Al final del tratamiento, las placas se retiraron de cada recipiente y el fármaco se eliminó rápidamente de las células. Las placas se lavaron con solución salina tamponada con fosfato y una solución de tripsina-EDTA y después se tripsinizaron durante 5 minutos a 37 °C. Las células desprendidas se neutralizaron con medio más suero y se rotaron durante 5 min a 100 x g. Las células se resuspendieron aproximadamente a 1 x 10⁶ células/ml y se diluyeron 10 veces para producir concentraciones madre para su colocación en placas. La concentración exacta de cada solución

50 madre se determinó mediante el recuento con un contador de partículas Coulter Z2. Se colocaron en las placas unas cifras conocidas de células y se colocaron sin alterar en una estufa de incubación durante entre 7 y 10 días. Las colonias se fijaron y se tiñeron con una solución de etanol al 95 % con una tinción de violeta de cristal al 0,25 %. Se contaron las colonias de más de 50 células y se determinó la fracción superviviente.

55 ***Resultado***

El control de daunorrubicina no mostró ninguna diferencia significativa en la toxicidad en el anterior ensayo

clonogénico (2 h de exposición al compuesto) entre las condiciones normóxicas (aire) y anóxicas. La CI 90 (90 % de inhibición de la formación de colonias) era de 0,5 micromolar, variando los datos entre 0,2 micromolar y 1 micromolar a lo largo de múltiples experimentos

El compuesto del Ejemplo 9 mostró en las mismas condiciones hipóxicas una CI 90 de 4 micromolar variando los datos entre 2 micromolar y 5 micromolar a lo largo de múltiples experimentos. Los datos normóxicos eran muy drásticos, sin observarse ninguna toxicidad a la concentración más alta de 20 micromolar, el límite de solubilidad en el medio celular para este ensayo. El compuesto del Ejemplo 9 mostró una notable ausencia de toxicidad en las condiciones normales con aire, lo que implica que el compuesto del Ejemplo 9 es un compuesto muy selectivo.

El compuesto del Ejemplo 10 mostró en las mismas condiciones hipóxicas una CI 90 de 1 micromolar variando los datos entre 0,5 micromolar y 2 micromolar a lo largo de múltiples experimentos. Los datos normóxicos eran muy drásticos, sin observarse ninguna toxicidad a la concentración más alta de 10 micromolar, el límite de solubilidad en el medio celular para este ensayo. El compuesto del Ejemplo 10 mostró una notable ausencia de toxicidad en las condiciones normales con aire, lo que implica que el compuesto del Ejemplo 10 es un compuesto muy selectivo.

El compuesto del Ejemplo 11 mostró en las mismas condiciones hipóxicas una CI 90 de 1 micromolar en un experimento. En unas condiciones normóxicas, la CI50 era de aproximadamente 5 micromolar en un experimento. El compuesto del Ejemplo 11 muestra por lo tanto una buena selectividad entre las condiciones anóxicas y normóxicas.

Activación intracelular de los profármacos activados por hipoxia

Ensayo biológico

Introducción

Para determinar si un compuesto profármaco puede ser reducido mediante las reductasas celulares, y por lo tanto dar lugar a la liberación del fármaco activo, hemos ensayado el metabolismo del fármaco en el medio de las células expuestas al profármaco en unas condiciones aeróbicas o anóxicas.

Procedimientos experimentales

Se diluyeron soluciones madre de 10 hidroxí camptotecina y del compuesto descrito en el Ejemplo 12 (2 nitroimidazol 10 hidroxí camptotecina) hasta 30 uM en medio RPMI sin rojo fenol y se complementaron con HEPES 10 mM y suero bovino fetal al 10 %. Se recogieron células de crecimiento exponencial H460 y se resuspendieron 1×10^7 células directamente en 1 ml de medio con fármaco. Las soluciones madre sólo de fármaco y las células con fármaco se colocaron en placas de vidrio con muescas de 60 mm y se expusieron a gases en anoxia o aeróbicos según se ha descrito previamente. Todos los grupos se incubaron durante 3 horas a 37 °C. Para finalizar el tratamiento y extraer el fármaco del medio, todos los grupos fueron transferidos a tubos de microfuga y se rotaron 3 min a 15.000 x g para sedimentar las células. El sobrenadante se eliminó y se acidificó con ácido acético glacial (concentración final del 10 %). El fármaco se extrajo del medio RPMI mediante la adición de un volumen igual de acetato de etilo, la mezcla, la centrifugación y la eliminación de la fase orgánica superior. Todas las muestras se evaporaron a sequedad en un sistema con velocidad de rotación a vacío. Las muestras secas se almacenaron a -20 °C.

Nº	Grupo	Medio	Exposición
1	Sin fármaco	medio RPMI + 10 % de FBS	Anóxica
2	~ 30 uM de 10- OH Camptotecina	medio RPMI + 10 % de FBS	Anóxica
3	~ 30 uM de compuesto del Ejemplo 12	medio RPMI + 10 % de FBS	Anóxica
4	~ 30 uM de compuesto del Ejemplo 12 con células	medio RPMI + 10 % de FBS	Anóxica
5	Sin fármaco	medio RPMI + 10 % de FBS	Aeróbica
6	~ 30 uM de 10- OH Camptotecina	medio RPMI + 10 % de FBS	Aeróbica
7	~ 30 uM del compuesto del Ejemplo 12	medio RPMI + 10 % de FBS	Aeróbica
8	~ 30 uM del compuesto del Ejemplo 12 con células	medio RPMI + 10 % de FBS	Aeróbica

Interpretación

Como puede observarse según el siguiente informe analítico, el compuesto del Ejemplo 12 es activado para que libere la 10 hidroxí-camptotecina parental únicamente en unas condiciones anóxicas y en las presentes de las células H460. El grado de liberación (ensayo 4) es significativo, ya que más de la mitad del compuesto del Ejemplo 12 fue convertido limpiamente. El análisis mediante una CL-EM no mostró ningún otro pico significativo en las trazas de la CL a la longitud de onda selectiva de la 10 hidroxícamptotecina de 370 nm distinto a los cuantificados a

continuación. Todas las demás reacciones de control no mostraron ninguna liberación detectable de la 10 hidroxycamptotecina, incluyendo la incubación aeróbica con células H460 con el compuesto del Ejemplo 12. Estos resultados muestran un mecanismo de liberación muy selectivo (anóxico frente a hipóxico) para el compuesto del Ejemplo 12.

5

Informe analítico del ensayo celular del compuesto del Ejemplo 12

ID de la muestra	Área del pico ultravioleta (370 nm) de la 10-Hidroxi Campotecina	Área del pico ultravioleta (370 nm) del Compuesto del Ejemplo 12	Proporción de 10-Hidroxi Campotecina/ Compuesto del Ejemplo 12
Sin fármaco, anóxico	0	0	-
10-OH Camptotecina anóxico (~ 30 μ M)	1.280	0	-
Compuesto del Ejemplo 12 anóxico (~ 30 μ M)	~ 0	938,3	~ 0 %
Compuesto del Ejemplo 12 con células anóxico (~ 30 μ M)	733,3	829,8	88 %
Sin fármaco, aeróbico	0	0	-
10-OH Camptotecina aeróbico (~ 30 μ M)	820,4	0	-
Compuesto del Ejemplo 12 aeróbico (~ 30 μ M)	~ 0	272,0	~ 0 %
Compuesto del Ejemplo 12 con células aeróbico (~ 30 μ M)	~ 0	634,4	~ 0 %

Ejemplo 15

10

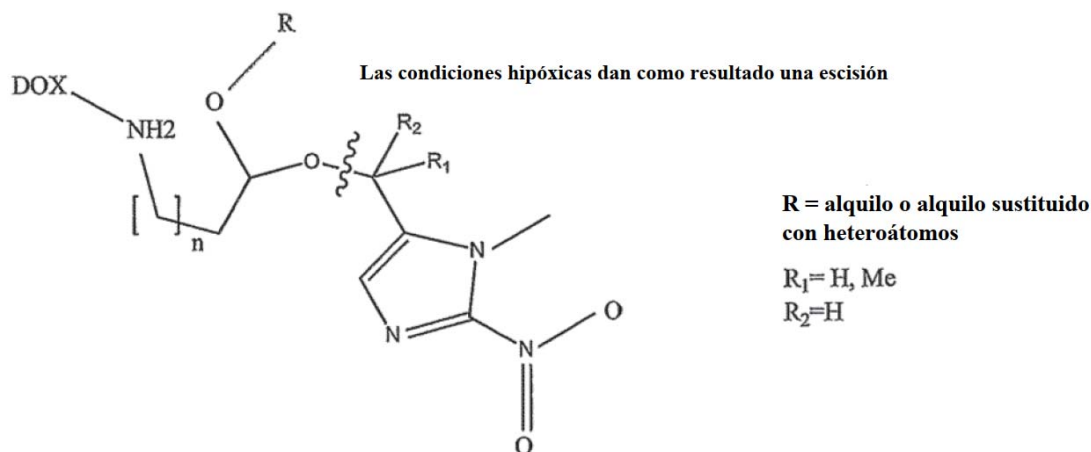
Profármacos de doxorrubicina y compuestos relacionados

El siguiente es un ejemplo profético de agentes antineoplásicos protegidos según se describe en esta patente: este Ejemplo describe algunos agentes antineoplásicos protegidos ilustrativos que liberan derivados muy citotóxicos de doxorrubicina. Los expertos en la materia apreciarán que la doxorrubicina, la epirubicina y la daunomicina y los numerosos análogos y derivados de sus compuestos que han sido y continúan siendo sintetizados, representan una clase de compuestos que pueden ser fácilmente convertidos en agentes antineoplásicos protegidos sobre la base de las enseñanzas del presente documento. Este ejemplo ilustra dichos agentes antineoplásicos protegidos que liberan compuestos muy citotóxicos en unas condiciones hipóxicas. Los derivados muy citotóxicos de la daunomicina se describen en la referencia Bakina y Farquhar, 1999, Anti-cancer Drug Design 14: 507. La Parte A de este Ejemplo ilustra unos agentes antineoplásicos protegidos que liberan dicho derivado muy citotóxico, denominado en el presente documento derivado de doxorrubicina, y que comprende una fracción activada por hipoxia. La Parte B de este Ejemplo ilustra un profármaco tal que comprende más de una de dichas fracciones. La Parte C de este Ejemplo ilustra un profármaco tal que libera un nuevo derivado dicatiónico.

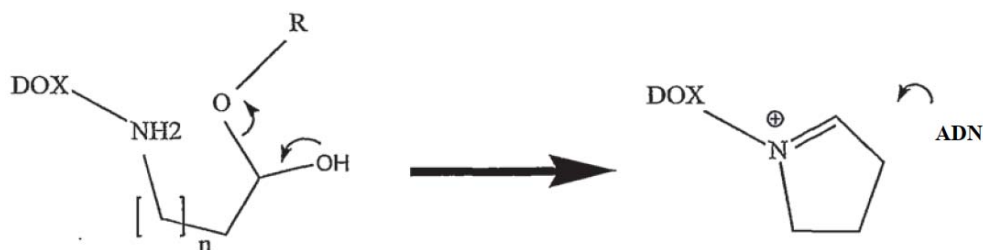
25

Parte A. Profármaco derivado de la doxorrubicina activado por hipoxia. El único grupo amino libre de la doxorrubicina, de la daunomicina, de la epirubicina y de los derivados de las mismas, que tienen sólo este único grupo amino libre, puede ser fácilmente modificado con un activador hipóxico, según se describe en el presente documento, para producir unos agentes antineoplásicos protegidos que tienen la siguiente estructura (DOX es doxorrubicina o uno de los compuestos relacionados mencionados previamente distintos al grupo amino libre):

30

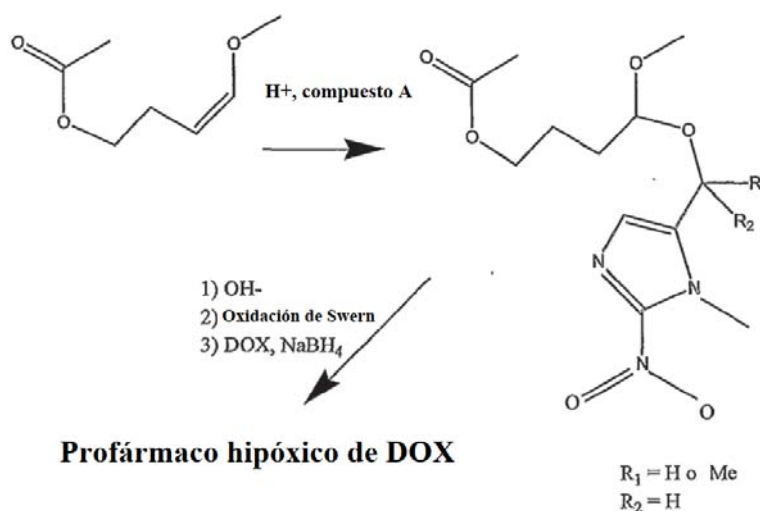


En unas condiciones hipóxicas, la fracción activada por la hipoxia se elimina liberando el siguiente compuesto muy citotóxico mostrado como iminio DOX (o Super Dox), a continuación.

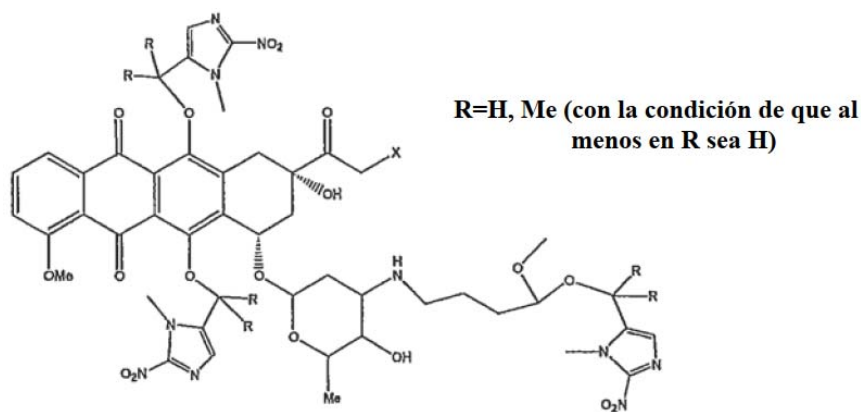


Imino DOX

A continuación se muestra un esquema de otro profármaco ilustrativo de un análogo "super DOX" de los agentes antineoplásicos protegidos descritos en el presente documento.

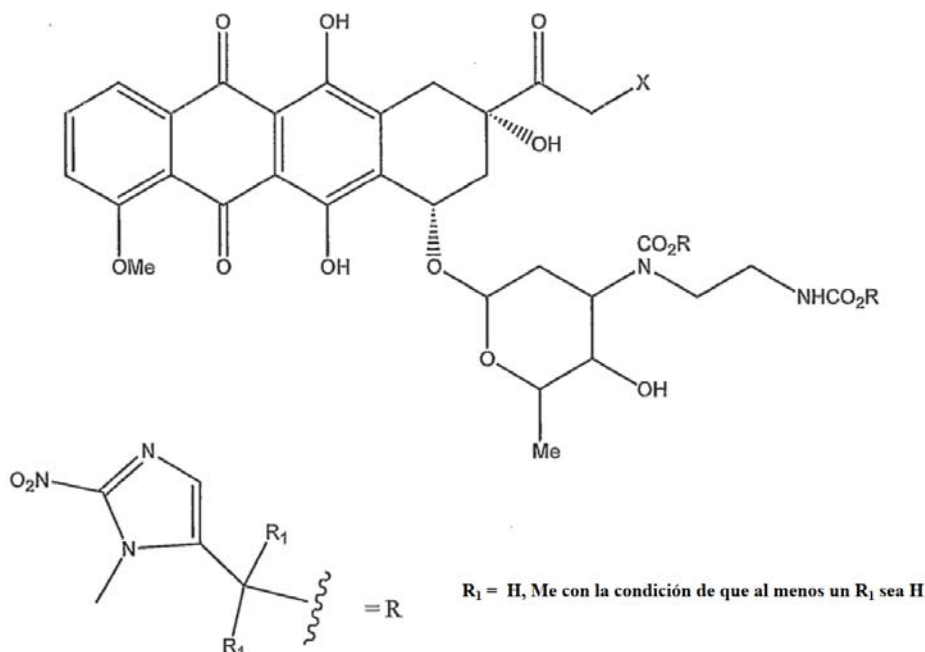


Parte B. Profármaco derivado de la doxorubicina activado por hipoxia que requiere la eliminación de múltiples fracciones activadas por hipoxia. Puede usarse la metodología descrita en la parte A de este ejemplo para generar agentes antineoplásicos protegidos que tengan dos o más fracciones activadas por hipoxia. Un agente antineoplásico ilustrativo protegido que tiene tres de dichas fracciones se muestra a continuación (X se define en la parte C).



Parte C. Profármaco derivado de diamino doxorubicina activado por hipoxia. La doxorubicina puede ser derivatizada según un procedimiento sintético según se describe en el presente documento con una fracción de aminoetilo para generar un derivado dicatiónico de doxorubicina que es muy citotóxico y se une con más fuerza al ADN que la doxorubicina. Un ejemplo de un agente antineoplásico protegido tiene la siguiente estructura (en la

siguiente estructura, X representa cualquiera de las diversas fracciones presentes en la doxorubicina, en la daunomicina, en la epirubicina y en sus derivados naturales y sintéticos):



Después de la liberación activada por la hipoxia, el compuesto se protona para convertir los carboxamatos en las correspondientes aminas. El profármaco se forma mediante la reacción de la doxorubicina o de un derivado de la doxorubicina con $HC(O)CH_2NHCO_2R$, en la que R se define como anteriormente, en primer lugar en presencia de $NaB(OAc)_3H$ y después en presencia de $R'CO_2Cl$, en la que R' es un alquilo inferior C_{1-6} y una base.

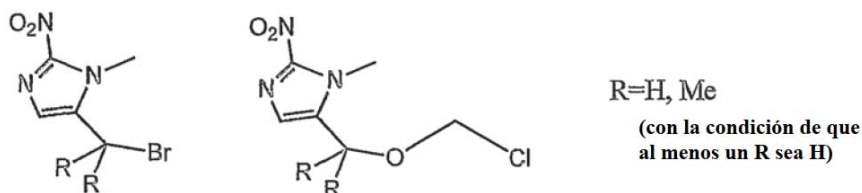
Ejemplo 16

Profármacos de etopósido

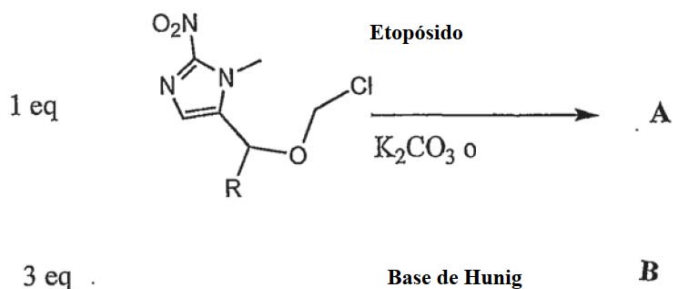
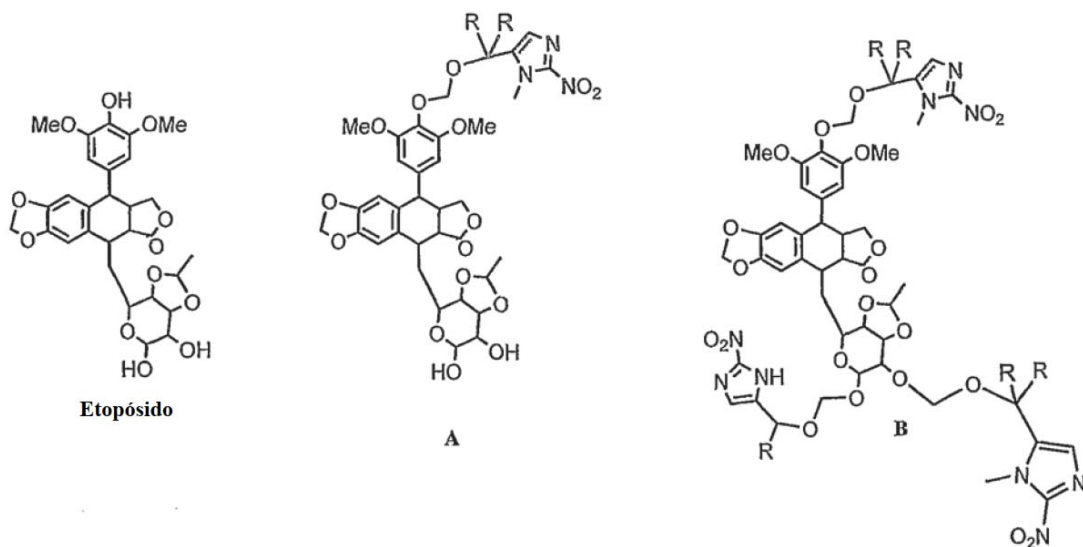
El siguiente es un ejemplo profético de agentes antineoplásicos protegidos según se describe en esta patente.

El etopósido es un potente inhibidor de la topoisomerasa de ADN II no intercalante. Según los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, se pueden formar fácilmente agentes antineoplásicos protegidos que liberan etopósido en unas condiciones hipóxicas como sigue. La fracción activada por hipoxia está unida al etopósido en las posiciones hidroxifenólicas a través de un conector éter.

Estos conectores pueden ser proporcionados por otros reactivos intermedios útiles según se describe en el presente documento, mostrados a continuación. Estos reactivos pueden ser preparados fácilmente a partir del correspondiente alcohol



A continuación se muestran dos profármacos ilustrativos, indicados como A y B a continuación, y un esquema para su formación a partir de etopósido.



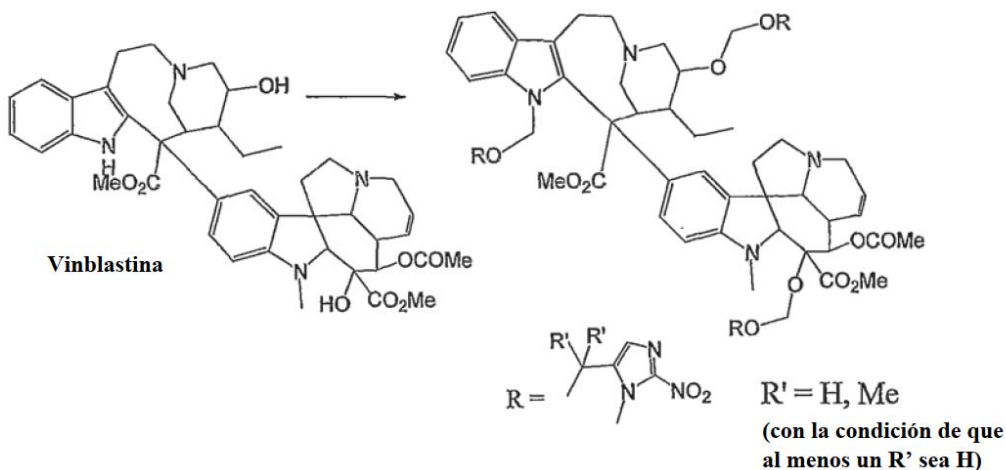
Ejemplo 17

5

Profármacos de alcaloides de la vinca

El siguiente es un ejemplo profético de agentes antineoplásicos protegidos según se describe en esta patente.

- 10 Los agentes antineoplásicos protegidos que liberan vinblastina (u otro alcaloide de la vinca) pueden ser preparados a partir de la vinblastina (o de otro alcaloide de la vinca) según se muestra en el siguiente esquema (el NH del indol puede ser unido selectivamente a la fracción activada por hipoxia por encima de la unión en los hidroxilos) mediante el uso de una metodología sintética sustancialmente similar a la descrita en el Ejemplo 16



15

Los agentes antineoplásicos protegidos que liberan vincristina se preparan de una forma análoga, partiendo de

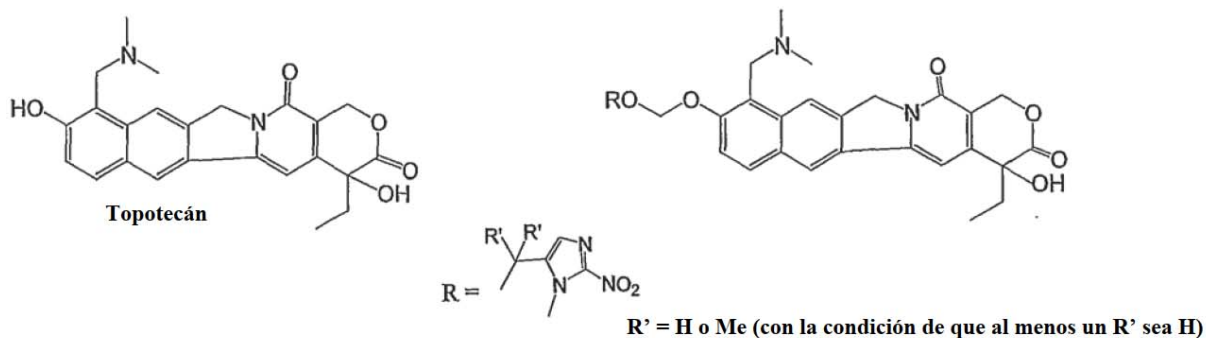
vincristina.

Ejemplo 18

5 Profármacos de topotecán

El siguiente es un ejemplo profético de agentes antineoplásicos protegidos según se describe en esta patente.

10 Los agentes antineoplásicos protegidos que liberan topotecán pueden ser preparados a partir de topotecán según se muestra en el siguiente esquema mediante el uso de una metodología sintética sustancialmente similar a la descrita en el Ejemplo 16.

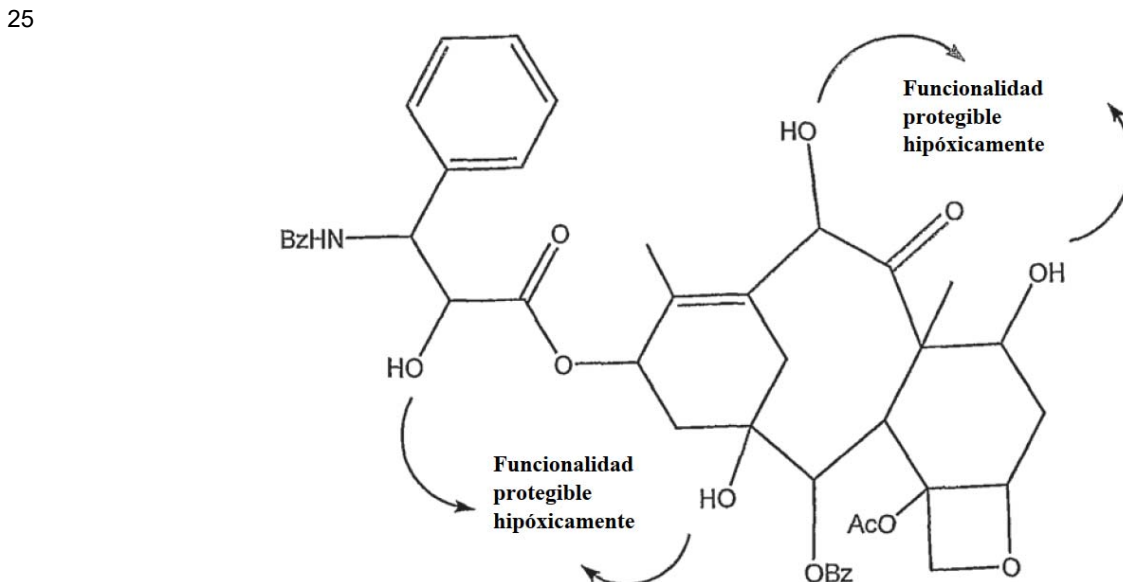


15 Ejemplo 19

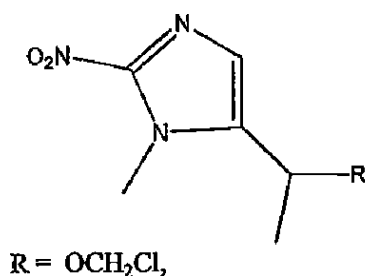
Profármacos de Taxanos

El siguiente es un ejemplo profético de agentes antineoplásicos protegidos según se describe en esta patente.

20 Los agentes antineoplásicos protegidos que liberan paclitaxel, docetaxel u otro taxano pueden ser preparados a partir de paclitaxel (o de docetaxel o de otro taxano) mediante el uso de una metodología sintética sustancialmente similar a la descrita en el Ejemplo 16 para la preparación de compuestos con una estructura similar a la estructura mostrada a continuación.



30 Como se indica en la anterior estructura, dichos agentes antineoplásicos protegidos pueden tener una, dos, tres o cuatro fracciones activadas por hipoxia. En algunas versiones, estas fracciones activadas por hipoxia se seleccionan entre las que se muestran a continuación.

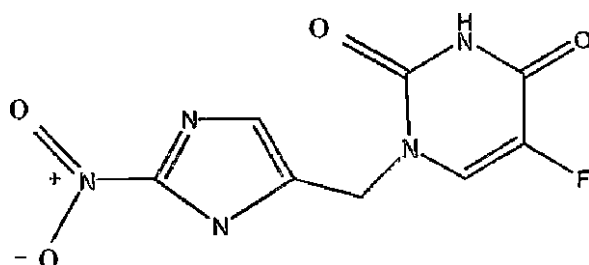


Ejemplo 21

5 Profármacos de 5-FU

El siguiente es un ejemplo profético de agentes antineoplásicos protegidos según se describe en esta patente.

10 Los agentes antineoplásicos protegidos que liberan 5-fluorouracilo (5-FU) pueden ser preparados a partir de 5-FU mediante el uso de una metodología sintética sustancialmente similar a la descrita en el Ejemplo 16. Uno de dichos profármacos tiene la estructura que se muestra a continuación.



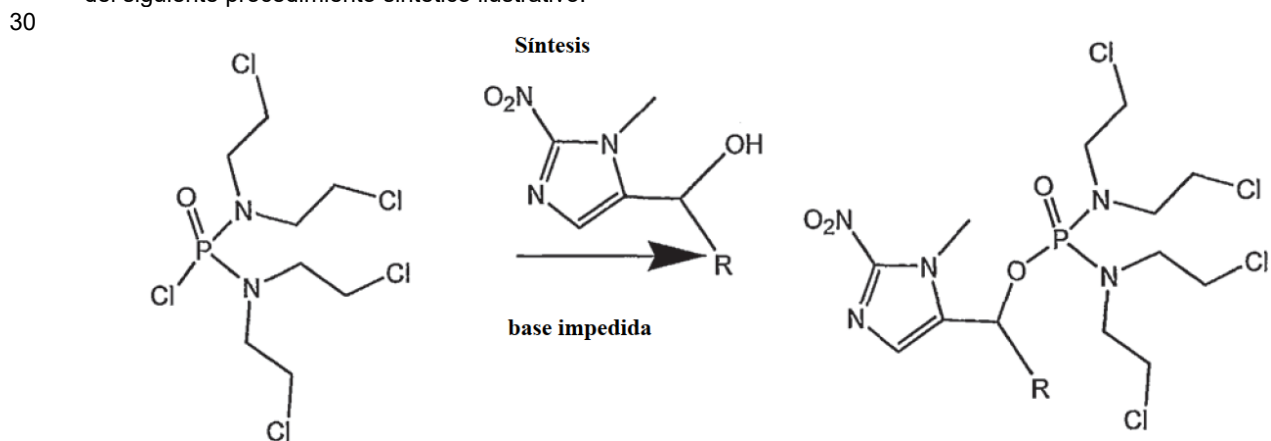
15 Otro agente antineoplásico protegido tiene dos fracciones activadas por hipoxia unidas, una a según se muestra en la anterior estructura, y la otra en el otro nitrógeno del anillo.

Ejemplo 21

20 Profármacos de agentes alquilantes

El siguiente es un ejemplo profético de agentes antineoplásicos protegidos según se describe en esta patente.

25 Los agentes antineoplásicos protegidos que liberan un agente alquilante pueden ser preparados a partir de lo que se muestra en el siguiente esquema mediante el uso de una metodología sintética sustancialmente similar a la descrita en el Ejemplo 16. Se usan unos agentes antineoplásicos protegidos de ciclofosfamida para ilustrar este aspecto de los compuestos y de los procedimientos descritos en el presente documento. Estos agentes antineoplásicos protegidos pueden ser sintetizados según los procedimientos descritos en el presente documento mediante el uso del siguiente procedimiento sintético ilustrativo.



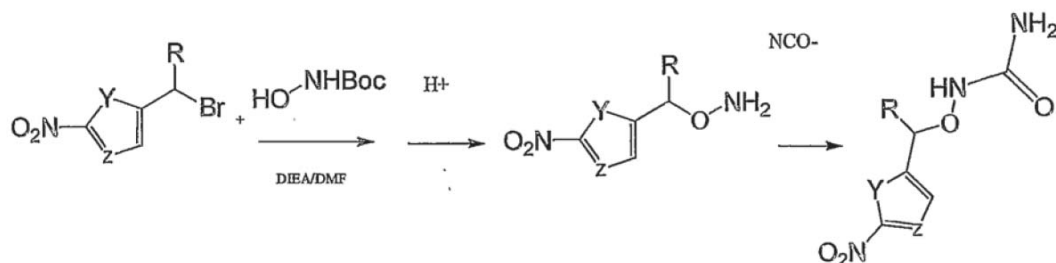
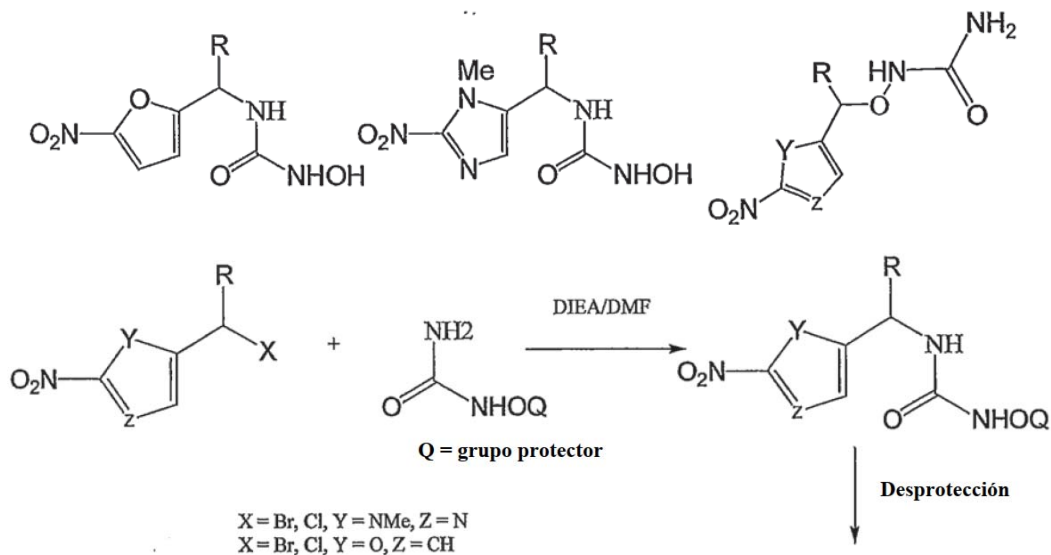
Ejemplo 22

35 Profármacos de hidroxiiurea

El siguiente es un ejemplo profético de agentes antineoplásicos protegidos según se describe en esta patente.

- 5 Los agentes antineoplásicos protegidos que liberan hidroxiurea (HU) pueden ser preparados a partir de hidroxiurea según se muestra en el siguiente esquema mediante el uso de una metodología sintética sustancialmente similar a la descrita en el Ejemplo 16. La HU (vendida como Hydrea por Bristol-Myers Squibb) es un fármaco antileucémico con un mecanismo de acción que se atribuye a la inhibición de la enzima sintética del ADN reductasa de ribonucleósido. También se ha demostrado que la HU es eficaz frente a tumores cerebrales (meningioma).

10



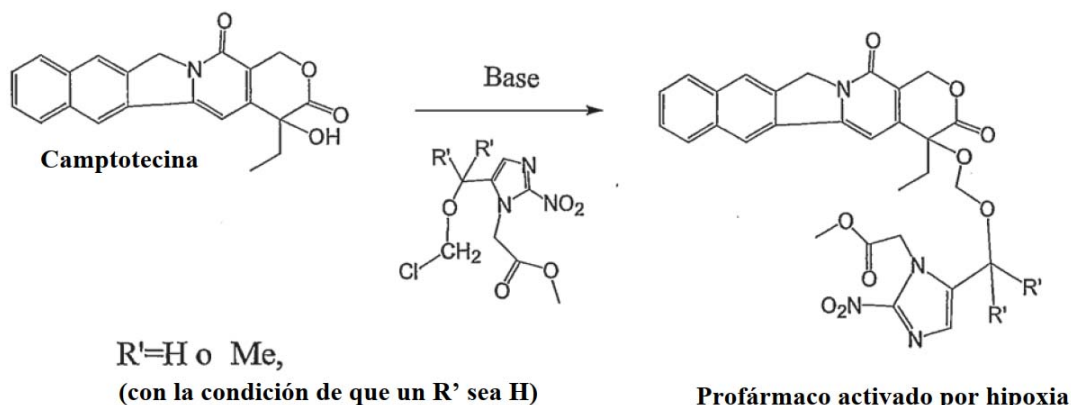
Ejemplo 23

15

Profármacos de nitroimidazol-20-camptotecina

El siguiente es un ejemplo profético de agentes antineoplásicos protegidos según se describe en esta patente.

- 20 A continuación se muestra un ejemplo representativo de un procedimiento para la preparación de unos agentes antineoplásicos protegidos de camptotecina ilustrativos.



La fracción de N acetato de metilo del imidazol puede ser sintetizada mediante la desmetilación del derivado de hidroximetil imidazol con ácido yodhídrico y su realquilación con bromoacetato de metilo. Después de la formación del profármaco se elimina el éster de metoxi, opcionalmente con hidróxido de sodio, seguido de un tratamiento ácido para restaurar la lactona activa de la camptotecina.

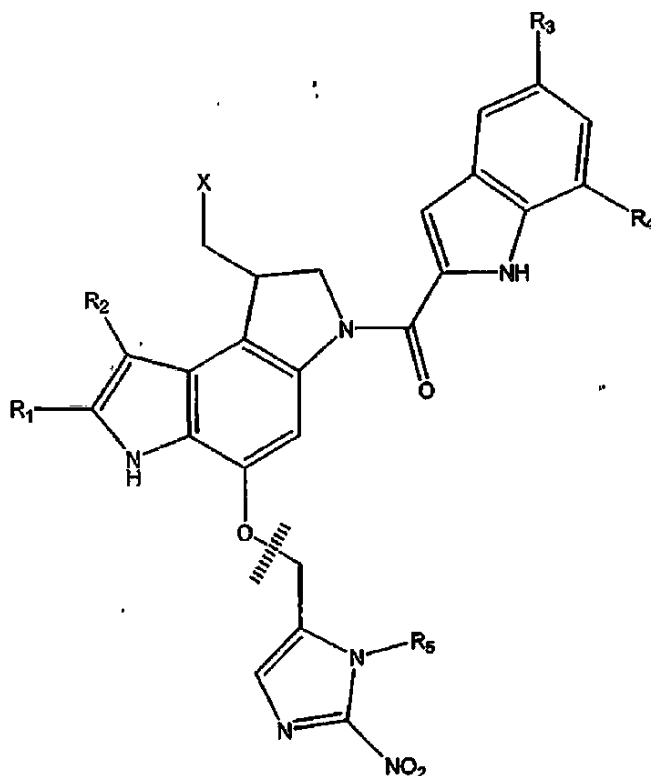
Alternativamente, la lactona de la camptotecina puede ser hidrolizada hacia la forma abierta, y la fracción de alcohol derivatizada con clorometil nitroimidazol o un derivado de clorometoximetil nitroimidazol. No es necesario que este derivado de nitroimidazol porte un grupo ácido carboxílico fuera de la posición 1 del imidazol, pero puede hacerse estable frente a la reducción de dos electrones por parte de la diaforasa DT al tener un grupo alquilo impedido estéricamente, según se ha analizado más arriba. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante la bis alquilación del ácido carboxílico libre y del alcohol seguida de una hidrólisis básica del éster, dejando un ácido libre para la solubilidad y enmascarando la fracción de nitroimidazol del profármaco la funcionalidad esencial de alcohol. La liberación del profármaco en unas condiciones hipóxicas *in vivo* dará como resultado la liberación del alcohol. La posterior ciclación con el ácido carboxílico en las condiciones ácidas del tumor generará una camptotecina activa. Dichos análogos de la camptotecina pueden ser preparados de una forma análoga mediante el uso de cualquiera de los numerosos análogos de la camptotecina conocidos en la materia como el fármaco que se va a proteger para producir un agente antineoplásico protegido.

Ejemplo 24

Profármacos de duocarmicina de nitroimidazol

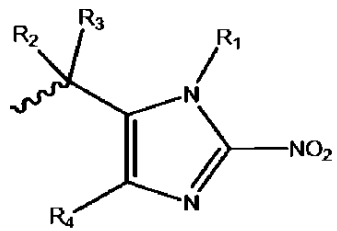
El siguiente es un ejemplo profético de agentes antineoplásicos protegidos según se describe en esta patente.

Se conocen muchos análogos de la duocarmicina y sus profármacos (véase la patente de Estados Unidos nº 5.985.909, la publicación de patente PCT nº US02/17210 y la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos nº 2003/0050331 A1). Ninguno de estos análogos o profármacos emplean un nitroimidazol activado para la liberación de la duocarmicina mediante el uso de una conexión estable de éter con el grupo fenólico de la duocarmicina. A continuación se muestra un ejemplo representativo de un agente antineoplásico protegido de duocarmicina de nitroimidazol, en el que el oxígeno fenólico está protegido en forma de un éter con el nitroimidazol, según se muestra. La síntesis comienza, en una versión, con el fenol libre de la duocarmicina y el derivado de nitroimidazol portador de un grupo bromometilo o clorometilo como el precursor para la conexión de éter. El R₁ puede ser H, metilo o un alquilo inferior, R₂ puede ser COOR, CN o NO₂, X puede ser Cl, Br, I o sulfonato, R₃ y R₄ pueden ser según se describe en el documento PCT/US02/17210. El grupo R₅ del nitroimidazol puede ser metilo o un grupo alquilo impedido como se ha descrito más arriba.



REIVINDICACIONES

1. Un agente antineoplásico protegido de la fórmula Hip-N, en la que N es un agente antineoplásico, y un grupo hidroxilo protegible del antineoplásico está sustituido con Hip; Hip es una fracción que tiene la fórmula:



en la que

R₂ es hidrógeno;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos; y R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos.

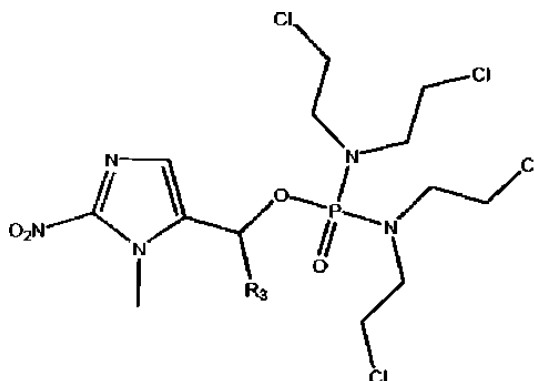
2. El agente antineoplásico protegido según la reivindicación 1, en el que R₁ es metilo; y R₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen heteroátomos.

3. El agente antineoplásico protegido según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente antineoplásico N se selecciona entre el grupo que consiste en agentes antiangiogénicos, agentes alquilantes, antimetabolitos, complejos de coordinación con platino, antracenedionas y ureas sustituidas.

4. El agente antineoplásico protegido según la reivindicación 3, en el que el agente antineoplásico N es un agente alquilante.

5. El agente antineoplásico protegido según la reivindicación 3, en el que el agente antineoplásico N se selecciona entre el grupo que consiste en doxorubicina, daunorrubicina, etopósido, duetopósido, combretastatina A-4, vinblastina, vincristina, camptotecina, topotecán, AQ4N, hidroxiurea, maitansinas, discodermólidos, epotilonas, taxanos, caliqueamicinas, tedanólidos, bleomicinas, citarabina, epirrubicina, fludarabina, hidroxiureapentostatina, mitoxantrona, prednisona, docetaxel, paclitaxel, tedanólidos, tenipósido y alcaloides de la vinca.

6. Un agente antineoplásico protegido según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

7. Un medicamento que comprende un agente antineoplásico protegido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antineoplásico protegido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, un portador y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, en el que el diluyente es agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

10. Un agente antineoplásico protegido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

5 11. El agente antineoplásico protegido para su uso según la reivindicación 10, en el que el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer óseo, cáncer de hígado, cáncer cerebral, cáncer de la laringe, de vesícula biliar, de páncreas, de recto, de paratiroides, de tiroides, adrenal, de tejido neural, de cabeza y cuello, de estómago, de bronquios, de riñones, carcinoma de células basales, carcinoma epidermoide tanto de tipo ulcerativo como de tipo papilar, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de pulmón microcítico, cálculos biliares, tumor de los islotes, tumor cerebral primario, tumores linfocíticos o granulocíticos agudos y crónicos, tumor de tricoleucocitos, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuronmas mucosales, ganglioniomas intestinales, tumor hiperplásico del nervio corneal, tumor de constitución marfanoide, tumor de Wilm, seminoma, tumor leiomiomata, displasia cervical o carcinoma *in situ*, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma del tejido blando, carcinoma maligno, lesión cutánea tópica, micosis fungoide, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otros, hipercalcemia maligna, tumor de las células renales, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, leucemias, linfomas, melanomas malignos y carcinomas epidermoides.

12. El agente antineoplásico protegido para su uso según la reivindicación 10 u 11 junto con una cantidad eficaz de uno o más agentes anticancerosos, una cantidad eficaz de radioterapia, o cualquier combinación de los anteriores.

13. El agente antineoplásico protegido para su uso según la reivindicación 12, en el que el agente anticanceroso se selecciona entre el grupo que consiste en busulfano, improsulfano, piposulfano, benzodepa, carbocuna, 2-desoxi-D-glucosa, lonidamina, meturedepa, uredepa, altretamina, imatinib, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida, trimetilolomelamina, clorambucilo, clornafazina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, aclacinomicinas, actinomicina F(1), antramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carubicinas, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, daunomicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptipurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, 5-fluorouracilo, tegafur, L-asparaginasa, pulmozima, aceglatona, glicósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amasacrina, bestrabucilo, bisantreno, carboplatino, defofamida, demecolcina, diazicuona, elformitina, acetato de eliptinio, etoglucida, flutamida, nitrato de galio, hidroxurea, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-2, lentinano, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, razoxano, sizofiran, espirogermanio, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, ácido tenuazonico, triazicuona, 2,2',2"-trichlorotrietilamina, uretano, vinblastina, ciclofosfamida, vincristina, cisplatino, carboplatino y oxoplatino.

14. El agente antineoplásico protegido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 en el tratamiento del cáncer en una cantidad de dosis de entre 1 y 35 mg/kg/día en dosis únicas o divididas.