



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 274 020**

⑮ Int. Cl.:

C07D 491/22 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02718930 .7**

⑯ Fecha de presentación : **06.02.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1383772**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2004**

⑭ Título: **Derivados de camptotecinas nitrogenadas.**

⑩ Prioridad: **01.03.2001 US 797765**

⑬ Titular/es: **California Pacific Medical Center
2200 Webster Street, Suite 514
San Francisco, California 94115, US
Catholic Healthcare West, d.b.a. St. Mary's
Medical Center**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

⑯ Inventor/es: **Yang, Li-Xi;
Pan, Xiandao y
Wang, Huijuan**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

⑯ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 274 020 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de camptotecinas nitrogenadas.

5 **Introducción****Campo técnico de la invención**

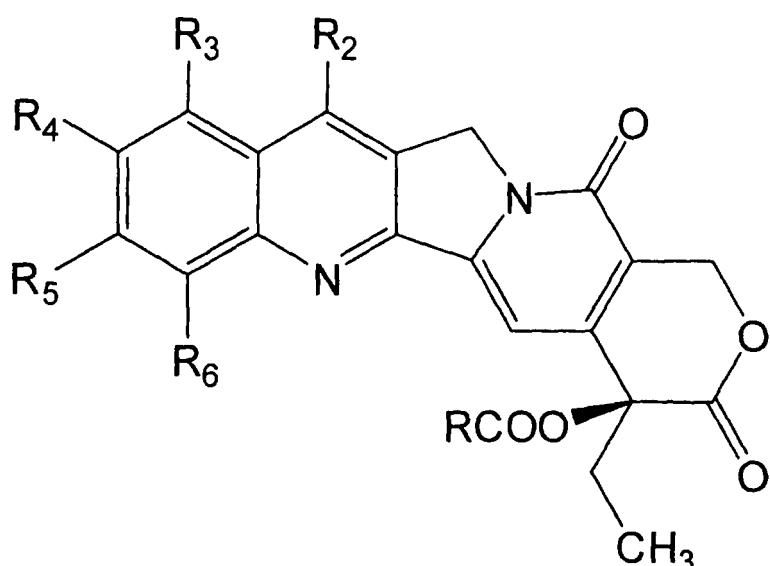
La presente invención se refiere a nuevos derivados de la camptotecina que son útiles para tratar diversos tipos de 10 cáncer.

Estado de la técnica anterior a la invención

La camptotecina (abreviada frecuentemente como "CPT"), un alcaloide fitotóxico aislado originalmente a partir de 15 la madera y de la corteza de la *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) por Wall y cotrabajadores en 1966, ha mostrado tener actividad antitumoral contra el sistema L1210 de leucemia de ratón. El compuesto tiene un sistema de anillo pentacíclico con un centro asimétrico en el anillo E con configuración 20 S. El sistema de anillo pentacíclico incluye una pirrolo[3,4-b]quinolina (anillos A, B y C), una piridona conjugada (anillo D) y una lactona de seis miembros (anillo E) con un grupo 20 hidroxilo. La propia camptotecina es esencialmente insoluble en agua. Por lo tanto, la 20 camptotecina se ha evaluado clínicamente en forma de sal de carboxilato sódico soluble en agua en los primeros estadios. Al parecer, la sal de carboxilato era realmente el compuesto con el anillo E abierto formando la sal sódica. Esta sal sódica producía una toxicidad aguda y tenía muy escasa actividad anticancerígena. Así pues, los primeros 25 trabajos sobre la camptotecina se discontinuaron después de empezar los ensayos de fase II. Sin embargo, revivió el interés por el compuesto cuando se descubrió que inhibía la topoisomerasa, una enzima que es esencial para la orientación y relajación del ADN durante los eventos moleculares tipo replicación y transcripción. Se ha descrito en la literatura un gran número de síntesis y modificaciones de la molécula y se han preparado nuevos derivados a lo largo de los años. Por ejemplo, el topotecan (9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT) y el irinotecan (7-etil-10[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi CPT) muestran actividad clínica útil. Esta invención define una nueva serie de 30 20 ésteres S que son útiles para tratar diversos tipos de cáncer. Los nuevos compuestos tienen una mayor potencia y una menor toxicidad que la CPT y que otros derivados de la CPT. Keskin *et al.*, 2000, *Anticancer Drug Design*, Vol. 15, No. 2, pág. 78-98, describe un análisis de la potencia inhibidora de crecimiento de un gran número de agentes anticancerígenos. Los compuestos en los Grupos 3 y 4 en la página 85 de dicho documento, y en particular los compuestos 364830, 374028, 618939, 606497 y 606499 son similares a los compuestos de la presente invención. Sin embargo, cada uno de dichos compuestos tiene un grupo $-(CH_2)_m-NA_aR_b$, donde $m=1$. Rao *et al.*, patente EEUU No. 35 4,943,579 describe análogos de camptotecina donde el grupo al que se hace referencia como $-O-C(=O)R$ es una entre sólo tres alternativas, incluyendo $-O-C(=O)CHR_1NR_2R_3$. Sin embargo, dicho grupo requiere una unidad tipo metileno ($-CHR_1-$), donde $m=1$.

Descripción resumida de la invención

40 Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I) más abajo,



65 donde R es $R_aR_bN(CH_2)_m$, m es 2 y Ra y Rb son, independientemente

alquilo inferior sustituido con uno a cinco sustituyentes, seleccionados independientemente entre halo, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitro y amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, formilo, alquilcarbonilo inferior, hidroxcarbonilo, alquilcarboniloxilo inferior, benciloxilo, piperidino opcionalmente sustituido, aloxicarbonilo inferior y alquilcarbonilamino inferior;

5 cicloalquilo de 3-7 carbonos, sustituido opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxcarbonilo, aloxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior y alquilcarbonilamino inferior;

10 alcoxilo inferior, o

R_aR_b junto a N forman una amina cíclica o un anillo de imida;

15 R_2 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hicroxilo, $RC(O)O$ (R tal como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxcarbonilo, formilo, aloxicarbonilo inferior, trialquilsililo inferior, alquilcarboniloxilo inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilcarboniloximetilo inferior, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, aloxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilmetilo, benzilcarboniloximetilo o mono- o di- alcoximetilo inferior;

20 R_3 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxcarbonilo, formilo, aloxicarbonilo inferior, $CH_2NR_7R_8$ (donde R_7 y R_8 son, independientemente, H-, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior o mono- o dialquilaminoalquilo inferior, o R_7 y R_8 junto a N representan un amino cíclico, CH_2R_9 (donde R_9 es un alcoxilo inferior, CN, aminoalcoxilo inferior, mono- o dialquil (inferior)-aminoalcoxilo inferior, alquiltio inferior, aminoalquiltio inferior o mono- o dialquil(inferior)aminoalquil (inferior)tio, o $NR_{10}R_{11}$ (donde R_{10} y R_{11} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior o mono- o dialquilo inferior, o R_{10} y R_{11} junto a N representan un amino cíclico, dialquilaminoalquilo, alquilcarboniloxi inferior o alquilcarbonilamino inferior; y

30 R_4 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal y como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxcarbonilo, formilo, aloxicarbonilo inferior, carbamoiloxilo, alquilcarboniloxi inferior o alquilcarbonilamino inferior,

35 o R_4 junto a R_5 es metilendioxilo;

R_5 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal y como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxcarbonilo, formilo, aloxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior o alquilcarbonilamino inferior; y

40 R_6 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal y como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxcarbonilo, formilo, aloxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior o alquilcarbonilamino inferior.

45 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica útil para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, cuya composición comprende el compuesto de la invención tal como se ha definido en el presente documento, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Se describe en el presente documento un procedimiento para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, cuyo procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención tal como se ha definido en el presente documento. El compuesto se administra en una dosis terapéuticamente efectiva mediante la administración apropiada, por ejemplo oralmente, tópicamente o parenteralmente.

55 Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar camptotecina (CPT) o un análogo de la CPT con un compuesto de fórmula $R-C(O)X$, donde R es $R_aR_bN(CH_2)_2$, donde R_a y R_b son tal y como se ha definido en el presente documento y X es, por ejemplo, bromuro, cloruro, hidroxilo, alcoxilo de 1-11 átomos de carbono.

60 Otro aspecto de la presente invención será evidente para un experto en la materia mediante el estudio de la siguiente especificación.

Descripción detallada

Visión general

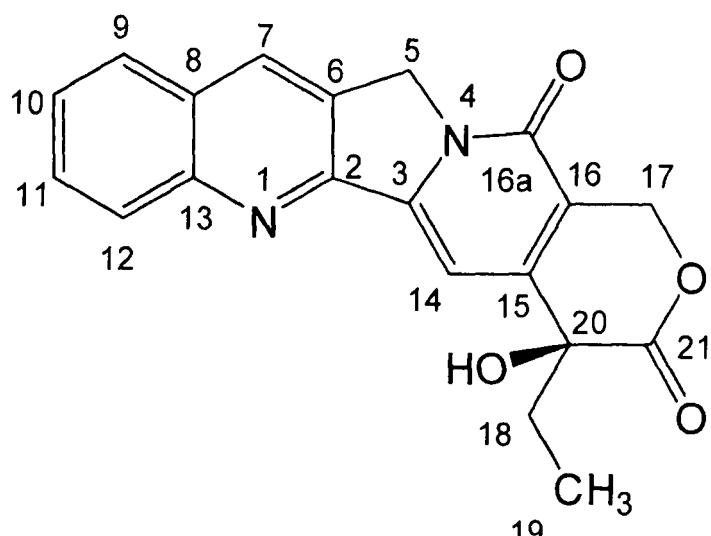
65 En general, la presente invención puede considerarse como un éster (20S) de CPT o un análogo de CPT. Tal como se ha indicado anteriormente, CPT es el estereoisómero (S) con un hidroxilo en la posición 20. Dicho grupo hidroxilo se esterifica según el procedimiento de la presente invención para formar el correspondiente éster (20 S) con una

conversión estereoespecífica con buen rendimiento. El éster resultante es único en cuanto a que tiene una entidad electronegativa en la cadena, la cual se cree que ayuda a estabilizar el anillo E de la molécula de camptotecina. Los compuestos novedosos de la invención son activos contra tumores en monos y se toleran generalmente bien. Son útiles para tratar diversos tipos de cáncer y pueden formularse para preparar preparaciones farmacéuticas, por ejemplo para la administración oral, tópica o parenteral.

Sin pretender limitarse a ningún mecanismo de acción particular o explicación teórica sobre cómo trabajan los compuestos, se cree que los ésteres 20S ejercen su efecto en parte mediante la estabilización del anillo E de la molécula de CPT. Los ésteres pueden lograr esto mediante un impedimento estérico, evitando el acceso enzimático al anillo E, mediante la presencia de un grupo electrón atrayente en la cadena del éster, es decir, un átomo de nitrógeno, y facilitando de esta manera enlaces de hidrógeno o fuerzas de Van der Walls del extremo del anillo E sobre la molécula CPT, inhibiendo la unión de la enzima y por tanto que la actividad enzimática rompa el anillo E.

Definiciones

El término "CPT" es una abreviatura de la camptotecina, también conocida como indolicinol (S)-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano[3',4':6,7][1,2-b]quinolina-3,14 (4H,12H)-diona. El producto está disponible comercialmente a partir de numerosas fuentes, por ejemplo Sigma Chemical Co., St. Louis, MO. La fórmula química de la camptotecina y su sistema de numeración es como sigue:



El compuesto tiene un grupo hidroxilo en la posición 20 que está esterificado para hacer los compuestos de la presente invención.

El término "alquilo" se refiere a un radical carbohidrato alifático saturado monovalente que tiene el número de átomos de carbono indicado. Por ejemplo, un "alquilo C 1-6" o un "alquilo de 1-6 átomos de carbono" o "Alq 1-6" se referiría a cualquier grupo alquilo que contenga de uno a seis átomos de carbono en la estructura. "Alquilo C 1-20" se refiere a cualquier grupo alquilo que tenga de uno a veinte átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser una cadena recta (es decir, lineal) o una cadena ramificada. El término alquilo inferior se refiere a un grupo alquilo de 1-6 átomos de carbono. Algunos ejemplos representativos de radicales de alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, sec-butilo, tert-butilo, tert-pentilo y similares. El término alquilo superior se refiere a alquilos de siete átomos de carbono o más. Estos incluyen n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-eicosilo y similares, además de las variaciones ramificadas de los mismos. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente con la preparación de los compuestos que entran dentro del alcance de la presente invención y que no reduzcan significativamente la eficacia de los compuestos. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halo, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitró o amino.

El término "alcoxilo" se refiere a un radical monovalente de fórmula RO-, donde R es un grupo alquilo tal y como se ha definido más arriba. El término alcoxilo inferior se refiere a un alcoxilo de 1-6 átomos de carbono, siendo el alcoxilo superior un alcoxilo de siete o más átomos de carbono. Algunos radicales alcoxilo inferior representativos incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, n-butoxilo, n-pentiloxilo, n-hexiloxilo, isopropoxilo, isobutoxilo, isopentiloxilo, amiloxilo, sec-butoxilo, tert-butoxilo, tert-pentiloxilo y similares. Algunos radicales alcoxilo superior incluyen los correspondientes a los radicales alquilo superiores expuestos en el presente documento. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente con la preparación de los compuestos que entran dentro del alcance de la presente invención y que no reduzcan significativamente la eficacia de

los compuestos. El grupo alquilo puede estar opcionalmente substituido con uno a cinco sustituyentes, seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halo, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitrógeno o amino.

- El término “cicloalquilo” se refiere a un radical carbohidrato saturado alicíclico monovalente que tiene tres o más átomos de carbono formando el anillo. Aunque los compuestos cicloalquílicos conocidos pueden tener hasta 30 o más átomos de carbono, generalmente habrá de tres a siete átomos de carbono en el anillo. El anillo incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente con la preparación de los compuestos que entran dentro del alcance de la presente invención y que no reduzcan significativamente la eficacia de los compuestos. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halo, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitrógeno o amino.

El término “hidroxicarbonilo” es un radical monovalente que tiene por fórmula $-C(O)OH$.

- El término “aloxicarbonilo inferior” es un radical monovalente que tiene por fórmula $-C(O)OAlq$, donde Alq es un alquilo inferior.

El término “alquilcarboniloxilo inferior” es un radical monovalente que tiene por fórmula $-OC(O)Alq$, donde Alq es un alquilo inferior.

- El término “alquilcarbonilamino inferior” es un radical monovalente que tiene por fórmula $-NHC(O)Alq$, donde Alq es un alquilo inferior.

Un sustituyente “halo” es un radical halógeno monovalente seleccionado entre cloro, bromo, yodo y flúor. Un compuesto “halogenado” es un compuesto sustituido con uno o más sustituyentes halo.

Un “fenilo” es un radical formado mediante la extracción de hidrógeno a partir de un anillo de benceno. El fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitrógeno, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, carbonilo, hidroxicarbonilo, alquilcarboniloxilo inferior, benciloxilo, piperidino opcionalmente sustituido, aloxicarbonilo inferior y alquilcarbonilamino inferior.

Un “carbamoiloxilo” es un radical monovalente de fórmula $R13R14NC(O)O-$ (es decir, un aminocarboniloxilo) donde R13 y R14 juntos forman un amino cíclico con el átomo de nitrógeno, o R13 y R14 son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo (sustituido o no sustituido) o bencilo (sustituido o no sustituido). Algunos ejemplos incluyen aminocarboniloxilo, metilaminocarboniloxilo, dimetil aminocarboniloxilo, [4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxilo, 1-morfolinocarboniloxilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperacincarboniloxilo y otros esbozados en el presente documento.

Un “anillo heterocíclico de 5 miembros” es un radical monovalente de un anillo cerrado de cinco miembros que contiene carbono y como mínimo otro elemento, generalmente nitrógeno, oxígeno o sulfuro y que puede estar completamente saturado, parcialmente saturado o insaturado (es decir, de naturaleza aromática). Generalmente, el heterociclo contendrá no más de dos heteroátomos. Algunos ejemplos representativos de heterociclos insaturados de 5 miembros con sólo un heteroátomo incluyen 2- ó 3-pirrolilo, 2- ó 3-furanilo y 2- ó 3-tiofenilo. Algunos radicales correspondientes parcialmente saturados o completamente saturados incluyen 3-pirrolin-2-il, 2- ó 3-pirrolidinilo, 2- ó 3-tetrahidrofuranilo y 2- ó 3-tetrahidrotiifenilo. Algunos radicales heterocíclicos de 5 miembros insaturados que tienen dos heteroátomos incluyen imidazolilo. Oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo y similares. Los radicales correspondientes completamente saturados y parcialmente saturados se incluyen también. El radical heterocíclico está unido mediante un átomo de carbono accesible en el anillo heterocíclico. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente con la preparación de los compuestos que entran dentro del alcance de la presente invención y que no reduzcan significativamente la eficacia de los compuestos. El anillo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitrógeno, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior y alquilcarbonilamino inferior.

Un “anillo heterocíclico de 6 miembros” es un radical monovalente de un anillo cerrado de seis miembros que contiene carbono y como mínimo otro elemento, generalmente nitrógeno, oxígeno o sulfuro y que puede estar completamente saturado, parcialmente saturado o insaturado (es decir, de naturaleza aromática). Generalmente, el heterociclo contendrá no más de dos heteroátomos. Algunos ejemplos representativos de heterociclos insaturados de 6 miembros con sólo un heteroátomo incluyen 2-, 3- ó 4-piridinilo, 2H-piranilo y 4H-piranilo. Algunos radicales correspondientes parcialmente saturados o completamente saturados incluyen 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-tetrahidropiranilo y similares. Algunos radicales heterocíclicos de 6 miembros insaturados representativos que tienen dos heteroátomos incluyen 3- ó 4-piridacínilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-piracínilo y similares. Los radicales correspondientes completamente saturados y parcialmente saturados se incluyen también, por ejemplo 2-piperacina. El radical heterocíclico está unido mediante un átomo de carbono accesible en el anillo heterocíclico. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente con la preparación de los compuestos que entran dentro del alcance de la presente invención y que no reduzcan significativamente la eficacia de los compuestos. El anillo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste

en halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior y alquilcarbonilamino inferior.

Un “amino cíclico” es un radical monovalente de un anillo de amina cíclica saturado de 5, 6 ó 7 miembros que 5 tiene no más de un heteroátomo adicional, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o sulfuro, o una amina cíclica de 5, 6 ó 7 miembros fusionada a otro anillo o anillos carbocíclicos. Algunos ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, 1-pirrolidino, 1-piperidino, morfolino, piperacino, 3-benzopiperidino y similares. Estos pueden estar sustituidos o no 10 sustituidos. Si están sustituidos, generalmente tendrán no más de 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, cicloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fenilo (sustituido o no sustituido), bencilo (sustituido o no sustituido), aminocarbonilmetilo, alquilaminocarbonilmetilo inferior, amino, mono o di-alquilamino inferior, amino cíclico o un 15 anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

Un “anillo imida” es una imida cíclica donde el nitrógeno de la estructura cíclica está unido por cada lado a un 20 grupo carbonilo, el cual a su vez está unido a átomos de carbono para formar un anillo. Un anillo imida incluiría, por ejemplo, ftalimida (que puede estar sustituida en el anillo de benceno), maleimida, 1,8-naftalimida (que puede estar sustituida en el anillo de naftilo, por ejemplo 3-nitro-1,8-naftalimida, 4-nitronaftalimida, 4-bromo-naftalimida y similares). Otros ejemplos serán evidentes para un experto en la materia.

Otros términos químicos se proporcionan con su significado estándar tal como lo entendería un experto en la 25 materia con la ayuda de textos estándar y diccionarios.

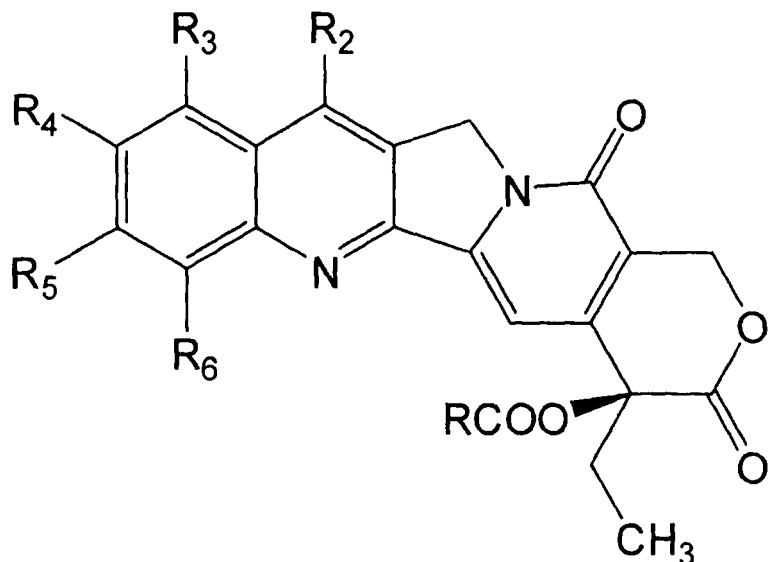
El término “MTD” es la abreviatura de dosis toleradas máximas.

El término “nM” es la abreviatura de nanomolar.

25 El término “ip” es la abreviatura de intraperitoneal.

Compuestos de la invención

30 Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula



55 donde R es $R_a R_b N(CH_2)_m$, m es 2 y Ra y Rb son, independientemente

alquilo inferior sustituido con uno a cinco sustituyentes, seleccionados independientemente entre halo, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitro y amino;

60 fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, formilo, alquilcarbonilo inferior, hidroxicarbonilo, alquilcarboniloxilo inferior, benciloxilo, piperidino opcionalmente sustituido, aloxicarbonilo inferior y alquilcarbonilamino inferior;

65 cicloalquilo de 3-7 carbonos, sustituido opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior y alquilcarbonilamino inferior;

alcoxilo inferior, o

R_aR_b junto a N forman una amina cíclica o un anillo de imida;

5 R_2 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, alcoxicarbonilo inferior, trialquilsililo inferior, alquilcarboniloxilo inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilcarboniloximetilo inferior, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, alcoxcarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonil-metilo, benzoilmethyl, benzilcarboniloximetilo o mono- o di- alcoximetilo inferior;

10 10 R_3 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, alcoxicarbonilo inferior, $CH_2NR_7R_8$ (donde R_7 y R_8 son, independientemente, H-, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior o mono- o dialquilaminoalquilo inferior, o R_7 y R_8 junto a N- representan un amino cíclico, CH_2R_9 (donde R_9 es un alcoxilo inferior, CN, aminoalcoxilo inferior, mono- o dialquil (inferior)-aminoalcoxilo inferior, alquiltio inferior, aminoalquiltio inferior o mono- o dialquil(inferior)aminoalquil (inferior)tio, o $NR_{10}R_{11}$ (donde R_{10} y R_{11} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior o mono- o dialquilo inferior, o R_{10} y R_{11} junto a N representan un amino cíclico, dialquilaminoalquilo, alquilcarboniloxi inferior o alquilcarbonilamino inferior; y

15 20 R_4 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal y como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxi-carbonilo, formilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoiloxilo, alquilcarboniloxi inferior o alquilcarbonilamino inferior,

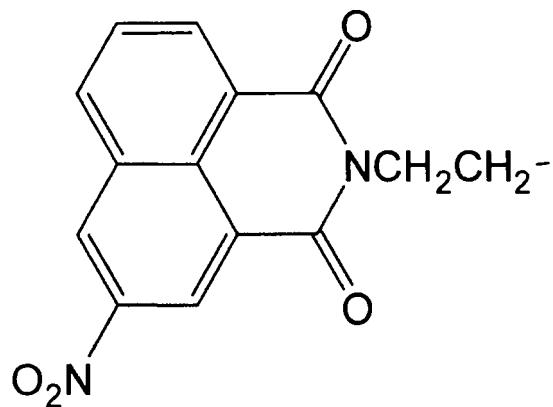
25 25 $O R_4$ junto a R_5 es metilendioxilo;

R_5 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal y como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, alco-xicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior o alquilcarbonilamino inferior; y

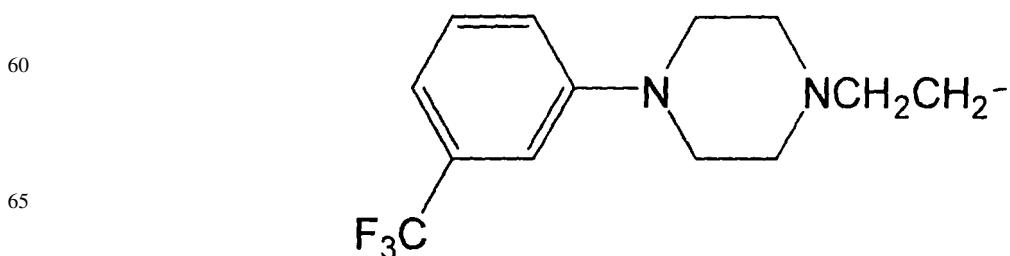
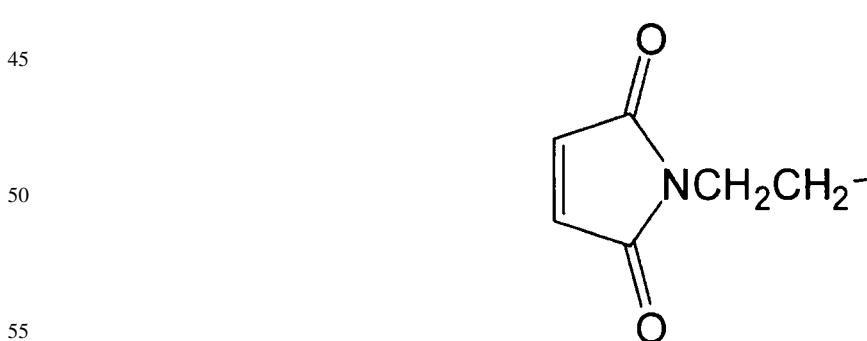
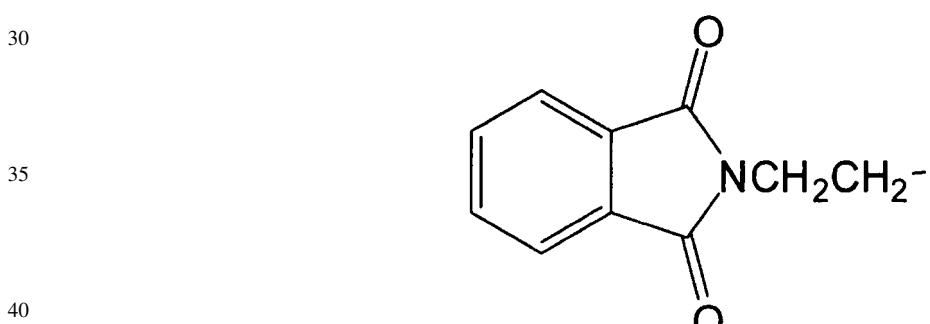
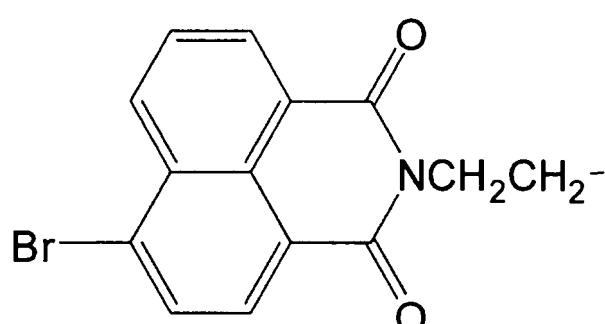
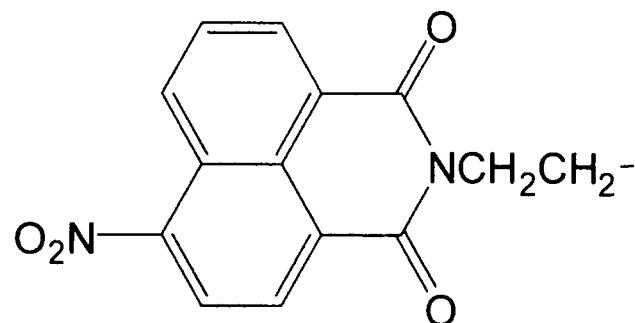
30 30 R_6 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal y como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, alco-xicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior o alquilcarbonilamino inferior.

35 40 Un aspecto preferido de la invención es un compuesto de fórmula (I) donde cada uno de los radicales R_2 a R_6 es H (o las preferencias indicadas más adelante) y R_aR_bN es un radical amino cíclico o un radical imido cíclico.

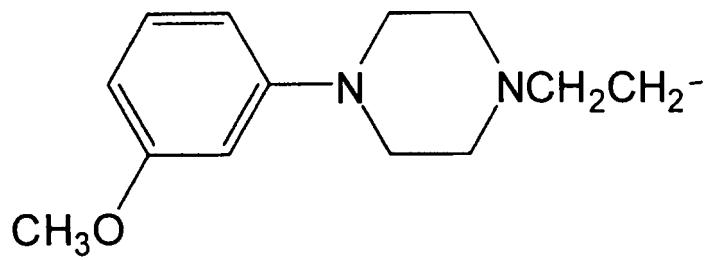
Otro aspecto preferido es un compuesto de fórmula (I) donde cada uno de los radicales R_2 a R_6 es H (o las preferencias indicadas más adelante) y $R_aR_bNCH_2-CH_2$ es uno de los siguientes radicales aminoetilo cíclico o imidoetilo cíclico:



ES 2 274 020 T3

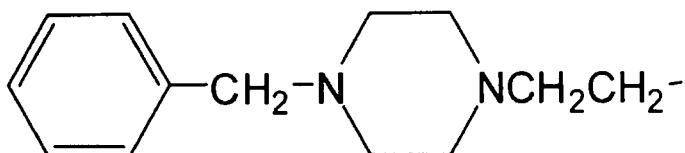


5



10

15

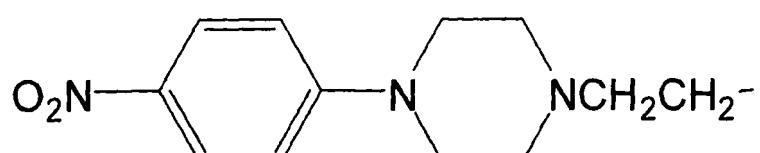


20

25

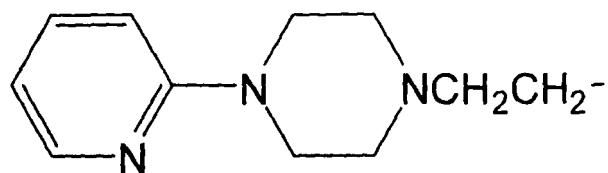


30



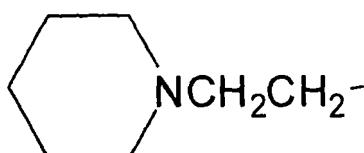
35

40



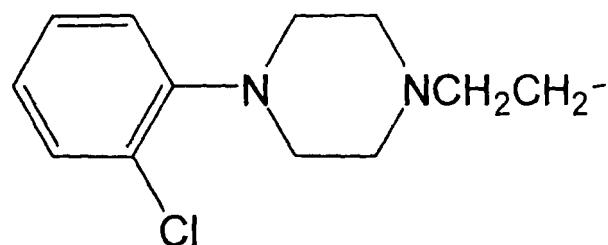
45

50



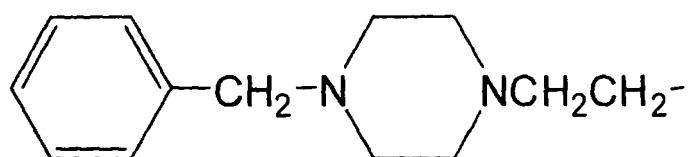
55

60

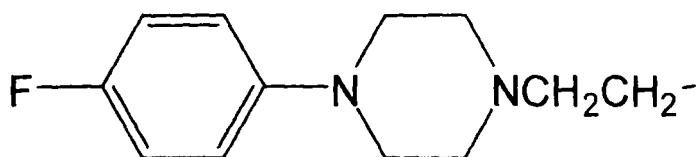


65

5

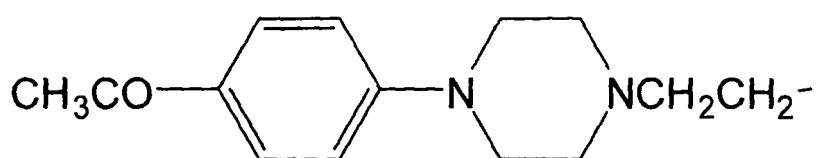


10



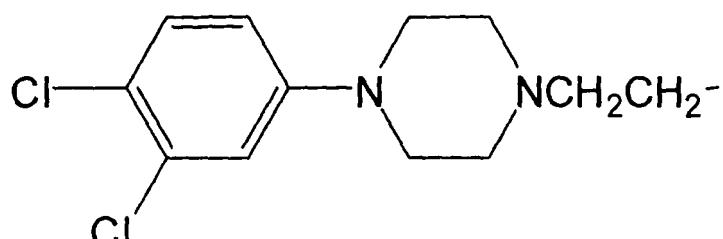
15

20



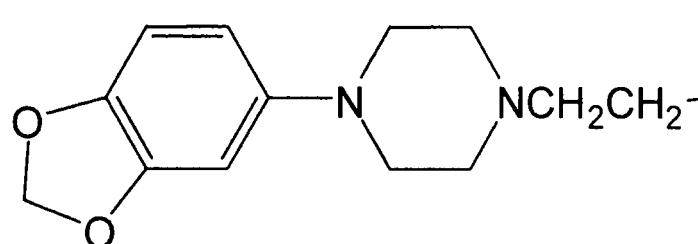
25

30



35

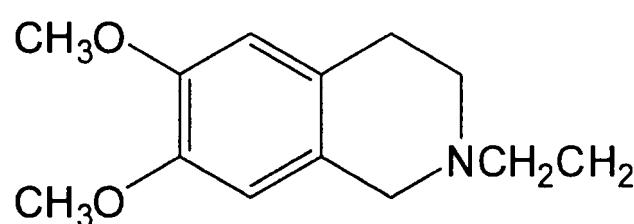
40



45

50

55



Otro aspecto de la invención incluye los compuestos descritos más arriba, pero donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 pueden ser un sustituyente diferente de hidrógeno. Esto incluye, por ejemplo, los subgrupos preferidos expuestos más adelante.

60 El compuesto de fórmula (I) donde R_6 es hidrógeno, particularmente un compuesto donde R_4 y R_5 juntos son metilendioxilo y donde R_2 es hidrógeno. De estos compuestos, tienen un interés particular aquellos donde R_3 es nitró, amino, metilo, cloro, ciano, acetoxilo o acetilamino.

65 Un compuesto de fórmula (I) donde cada uno de los radicales R_5 y R_6 son hidrógeno, especialmente aquellos donde R_3 es hidrógeno; R_2 es (3-cloro-n-propil)dimetilsililo, tert-butildimetilsililo, acetoximetilo, ciano, formiletenilo, etoxicarboniletenilo, cianoetenilo, 2,2-dicianoetenilo, (2-ciano-2-eticarbonil)etenilo, etoxicarboniletilo, metilo, etilo o n-propilo; y R_4 es hidroxilo, acetoxilo, amino, nitró, ciano, cloro, bromo, fluoro, alquilo inferior, alquilo superior, alcoxilo inferior, carbamoiloxilo o formilo. De estos compuestos, los compuestos donde R_2 es etilo y R_4 es carbamoi-

loxilo son de mayor interés. Los sustituyentes carbamoiloxilo que son preferidos incluyen 1-piracinilcarboniloxilo, 4-(i-propilaminocarbonilmetil)-1-piracinil-carboniloxilo, o [4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxilo.

- Un compuesto de fórmula (I), donde cada uno de los radicales R_2 , R_5 y R_6 son hidrógeno; por ejemplo aquellos donde R_3 es amino, nitró, ciano, halo, OH, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior, 1-piperidino, 1-morfolino, aminometilo, alquilaminometilo inferior, cicloalquilaminometilo, dialquilaminometilo inferior, aminometilo cíclico, acetoxilo, acetilamino, alcoximetilo inferior, omega hidroxialquilaminometilo inferior o cianometilo y R_4 es hidroxilo, acetoxilo, ciano, nitró, amino, halo, formilo, alcoxilo inferior o carbamoiloxilo.
- 5 10 Un compuesto donde cada uno de los radicales R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son hidrógeno y R_4 es $-OC(O)alquilo_{1-20}-$.

Composición farmacéutica según la invención

- Este aspecto de la invención es una composición farmacéutica útil para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, cuya composición comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición se prepara de acuerdo a las técnicas de formulación conocidas para proporcionar una composición adecuada para la administración oral, tópica, transdérmica, rectal, por inhalación, parenteral (intravenosa, intramuscular o intraperitoneal) y similares. Se puede encontrar una guía detallada para preparar las composiciones de la invención por referencia a la 18^a o 19^a edición de Remington's Pharmaceutical Sciences, publicado por Mack Publishing Co., Easton, PA 18040.
- 15 20

- Se contemplan las dosis unitarias o las formas de dosificación múltiples, cada una de las cuales ofrece ventajas en ciertos marcos clínicos. La dosis unitaria contendrá una cantidad predeterminada de un compuesto activo calculada para producir el(s) efecto(s) deseado(s) en la demarcación del cáncer a tratar. La forma de dosificación múltiple puede ser particularmente útil cuando se requieren dosis únicas o múltiples, o dosis fraccionarias para conseguir los objetivos deseados. Cada una de dichas formas de dosificación puede tener especificaciones marcadas o que dependen directamente de la característica única del compuesto particular, del efecto terapéutico particular a conseguir y de cualquier limitación inherente a la técnica de preparación del compuesto particular para el tratamiento del cáncer.
- 25 30 Una dosis unitaria contendrá una cantidad terapéuticamente activa suficiente para tratar el cáncer en un sujeto y puede contener de aproximadamente 1,0 a 1000 mg de compuesto, por ejemplo aproximadamente de 50 a 500 mg.

- El compuesto se administrará preferentemente oralmente en una formulación adecuada como un comprimido ingerible, un comprimido bucal, una cápsula, un comprimido oblongo, un elixir, una suspensión, un jarabe, una tableta, un barquillo, una pastilla y similares. Generalmente, la formulación más sencilla es un comprimido o una cápsula (designados individualmente o colectivamente como "unidad de dosificación oral"). Algunas formulaciones se preparan según técnicas de formulación estándar disponibles que combinan las características del compuesto con los excipientes disponibles para formular una composición apropiada. Un comprimido o cápsula contendrá preferentemente aproximadamente de 50 a aproximadamente 500 mg de un compuesto de fórmula (I).
- 35 40

- La forma debe entregar un compuesto rápidamente o debe ser una preparación de liberación sostenida. El compuesto puede estar incluido en una cápsula dura o blanda, puede comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse en bebidas, alimentos o también en la dieta. El porcentaje de la composición final y de las preparaciones, puede variarse, por supuesto y puede oscilar, convenientemente, entre el 1% y el 90% del peso de la forma final, por ejemplo comprimido. La cantidad en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosis adecuada. Algunas composiciones preferidas según la presente invención se preparan de manera que una unidad de dosificación oral contenga entre aproximadamente 5,0 a aproximadamente el 50% en peso (%p) en unidades de dosificación que pesan entre 5 y 1000 mg.
- 45

- 50 La formulación adecuada de una unidad de dosificación oral debe contener también: un aglutinante como por ejemplo goma tragacanta, acacia, almidón de maíz, gelatina; agente edulcorantes como lactosa o sucrosa; agentes desintegrantes como el almidón de maíz, el ácido algínico y similares; un lubricante como el estearato de magnesio; un aromatizante como la menta, el aceite de menta del Canadá o similares. Algunos otros materiales pueden estar presentes como recubrimiento o también para modificar la forma física de la unidad de dosificación oral. La unidad de dosificación oral puede estar recubierta con goma laca, un azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto, sucrosa como agente edulcorante, metil- y propilparabens como conservante, un colorante y un agente aromatizante. Cualquier material utilizado debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico. Algunos de tales de los tipos de excipientes útiles pueden encontrarse en la decimonovena edición de "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Mack Printing Company, Easton, PA. Véase particularmente los capítulos 91-93 para una discusión completa.
- 55 60

- 65 Un compuesto puede administrarse parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente, intravenosamente, subcutáneamente o interperitonealmente. El transportador o excipiente o mezcla de excipientes puede ser un disolvente o un medio dispersante que contenga, por ejemplo, diferentes disolventes polares o no polares, mezclas adecuadas de los mismos o aceites. Tal como se utiliza en el presente documento, "transportador" o "excipiente" significa un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable e incluye cualquier disolvente o todos los disolventes, agentes o medios dispersantes, recubrimiento(s), agentes antimicrobianos, agentes iso/hipo/hipertónicos, agentes modificadores de la absorción y similares. La utilización de dichas sustancias y los agentes para sustancias

farmacéuticamente activas es bien conocido en el campo de la técnica. Excepto en el caso que algún medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla la utilización en composiciones terapéuticas. Además, otros ingredientes activos suplementarios pueden también incorporarse en la composición final.

5 Algunas disoluciones del compuesto pueden prepararse en diluyentes adecuados como por ejemplo agua, etanol, glicerol, polietilenglicol(es) líquidos, diferentes aceites y/o las mezclas de los mismos y otros conocidos para los expertos en la técnica.

10 Las formas farmacéuticas adecuadas para su utilización inyectable incluyen soluciones estériles, dispersiones, emulsiones y polvos estériles. La forma final debe ser estable en condiciones de producción y almacenamiento. Además, la forma farmacéutica final debe protegerse de la contaminación y por tanto debe ser capaz de inhibir el crecimiento de microorganismos tipo bacterias u hongos. Puede administrarse una sola dosis intravenosa o intraperitoneal. Alternativamente, puede utilizarse una infusión lenta a largo plazo o múltiples infusiones diarias a corto plazo, que duran típicamente de 1 a 8 días. También puede utilizarse dosificaciones en días alternos o una vez cada varios días.

15 Las soluciones estériles inyectables se preparan incorporando un compuesto en la cantidad requerida en uno o más disolventes apropiados a los cuales puede añadirse otros ingredientes, enumerados más arriba o conocidos para los expertos en la materia. Las soluciones inyectables se preparan incorporando el compuesto en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diferentes ingredientes, según se requiera. Los procedimientos de esterilización, como 20 por ejemplo filtración, siguen a continuación. Típicamente, las dispersiones se realizan incorporando el compuesto en un vehículo estéril que también contiene el medio de dispersión y los otros ingredientes requeridos, tal como se ha indicado más arriba. En el caso de un polvo estéril, los procedimientos preferidos incluyen secado al vacío o liofilización tras lo cual se añade cualquier otro ingrediente requerido.

25 En todos los casos la forma filan, tal como se ha indicado, debe ser estéril y debe ser también capaz de pasar fácilmente a través de un instrumento de inyección como por ejemplo una aguja hueca. La viscosidad adecuada puede conseguirse y mantenerse mediante la elección apropiada de disolventes o excipientes. Además, puede incluirse la utilización de recubrimientos moleculares o particulados como por ejemplo la lecitina, la selección adecuada del tamaño de partícula en dispersiones o la utilización de materiales con propiedades surfactantes.

30 La prevención o inhibición del crecimiento de microorganismos puede conseguirse mediante la adición de uno o más agentes antimicrobianos como por ejemplo el clorobutanol, el ácido ascórbico, el parabens, el termerosal o similares. Puede ser también preferible incluir agentes que alteran la tonicidad como por ejemplo azúcares o sales.

35 Aunque los compuestos de la invención tienden a ser solubles en agua, en algunos casos, por ejemplo en el caso en que un compuesto de la invención sea menos soluble en agua, puede ser útil proporcionar una entrega liposomal. El sistema contiene el compuesto de la invención mediante la incorporación, encapsulación, recubrimiento o captura del compuesto de la invención en, sobre o mediante vesículas lipídicas o liposomas o mediante micelas.

40 Los liposomas se han utilizado con éxito para administrar medicaciones a los pacientes de cáncer y han mostrado ser útiles clínicamente en la entrega de fármacos anticancerígenos como por ejemplo la doxorubicina, la dunorubicina y los complejos de cisplatino. Forssen *et al.*, *Cancer Res.*, 1992, 52: 3255-3261; Perex-Soler *et al.*, *Cancer Res.*, 1990, 50: 4260-4266; y Khokhar *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1991, 34: 325-329.

45 De forma similar, también se han utilizado micelas para entregar medicaciones a pacientes (Broden *et al.*, *Acta Pharm. Suec.*, 19: 267-284 (1982)) y las micelas se han utilizado también como transportadores de fármacos y para la entrega dirigida de fármacos (D.D. Lasic, *Nature*, 335: 279-280 (1992); y Supersaxo *et al.*, *Pharm. Res.* 8: 1280-1291 (1991)), incluyendo las medicaciones para cáncer (Fung *et al.*, *Biomater. Artif. Cells. Artif. Organs*, 16: 439 y siguientes (1988); y Yokohama *et al.*, *Cancer Res.* 51: 3229-3236 (1991)).

50 Los liposomas y/o micelas que contienen el compuesto de la invención pueden administrarse a un paciente con cáncer, típicamente intravenosamente. Puede encontrarse más ayuda sobre la preparación de las composiciones liposómicas útiles en la presente invención en la patente EEUU 6,096,336, que se incorpora en el presente documento como referencia.

55 *Métodos de Tratamiento*

En el presente documento se describe un método para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención tal como 60 se define en el presente documento. Un compuesto útil en la presente invención se administra a un sujeto apropiado que necesite dichos compuestos en una dosis terapéuticamente efectiva mediante una ruta de administración efectiva, por ejemplo oralmente, parenteralmente (por ejemplo intramuscularmente, intravenosamente, subcutáneamente, interperitonealmente), transdermalmente, rectalmente, por inhalación y similares.

65 El término cáncer se considera en la definición general más amplia como un neoplasma maligno, una masa anormal de tejido, el crecimiento del cual excede y se encuentra descoordinado con el de los tejidos normales y persiste de la misma manera excesiva después de cesar el estímulo que evocó el cambio. Puede añadirse que la masa anormal no tiene ningún propósito, apresa al huésped y es virtualmente autónoma. Un cáncer puede considerarse también como un

tumor maligno. Una discusión más detallada de la neoplasia se encuentra en "Robbins Pathologic Basis of Disease", Sexta Edición, por R.S. Cotran, V. Kumar y T. Collins, Capítulo 8 (W.B. Sunder Company), especialmente el Capítulo 8. La siguiente Tabla A proporciona algunos ejemplos de tipos de cáncer, es decir, de tumores malignos o neoplasia que pueden tratarse administrando un compuesto de la presente invención.

5

TABLA A

	Tejido de origen	Tejido maligno
10	Compuesto por un tipo celular parenquimal	
15	<i>Tumores Mesenquimales</i>	
20	Tejido conectivo y derivados	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Sarcoma Osteogénico
25	<i>Tejidos Endoteliales y relacionados</i>	
30	Vesículas Sanguíneas	Angiosarcoma
35	Vesículas linfáticas	Limfangiosarcoma
40	Sinovia	Sarcoma Sinovial
45	Mesotelio	Mesotelioma
50	Recubrimiento del cerebro	Meningioma Invasivo
55	<i>Células sanguíneas y células relacionadas</i>	
60	Células Hematopoyéticas	Leucemias
	Tejido linfoide	Linfomas malignos
	<i>Músculo</i>	
	Liso	Leiomiosarcoma
	Estriado	Rabdomiosarcoma
	<i>Tumores epiteliales</i>	
	Epitelio escamoso estratificado	Carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide
	<i>Células basales de la piel o anexos</i>	Carcinoma de células basales
	<i>Revestimiento Epitelial</i>	
	Glándulas o ductos	Adenocarcinoma

65

5	Conductos Respiratorios	Carcinoma Papilar Cistadenocarcinoma Carcinoma broncogénico Adenoma Bronquial (carcinoide)
10	Neuroectodermo Epitelio renal	Melanoma maligno Carcinoma de células renales
15	Células hepáticas	Carcinoma hepatocelular Carcinoma de células transitorias
20	Epitelio del tracto urinario (transitorio) Epitelio de la Placenta (trofoblasto) Epitelio Testicular (células germinales)	Coriocarcinoma Seminoma Carcinoma Embrional
25		
30	Tumores mixtos con más de una célula neoplásica, habitualmente derivados de una capa germinal	
35	Glándulas Salivares	Tumor mixto maligno de origen en la glándula salivar
40		
45	Pecho	Cistosarcoma filoides maligno
50	Material Genético Renal	Tumor de Wilms
55	Más de un tipo celular neoplásico derivado de más de una capa germinal - teratogénico Células totipontenciales en las gónadas o en restos embrionicos	Teratoma inmaduro, teratocarcinoma

60 Los compuestos de la invención son por tanto útiles en el tratamiento de la leucemia y de tumores sólidos, por ejemplo tumores de colon, colo-rectales, de ovarios, mamarios, de próstata, de pulmón, de riñones también los tumores de melanoma. El rango de dosificación adaptado dependerá de la ruta de administración y de la edad, del peso y del estado del paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse, por ejemplo, por la vía parenteral, por ejemplo intramuscularmente, intravenosamente o por infusión del bolus.

65 Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de los derivados CPT de la presente invención pretende significar la cantidad de compuesto que inhibirá el crecimiento, o que retardará el cáncer, o que matará las células malignas, y que provoca la regresión y la paliación de los tumores malignos, es decir, que reduce el volumen o tamaño de dichos tumores o que elimina el tumor completamente.

ES 2 274 020 T3

En el caso de mamíferos, incluyendo los humanos, las cantidades efectivas pueden administrarse sobre la base del área superficial corporal. La relación de las dosis varía para animales de diversos tamaños y especies, y en el caso de humanos (basado en mg/m² de superficie corporal) se describe en E.J. Freireichet *et al.*, Cancer Chemother. Rep., 50 (4): 219 (1966). El área superficial corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y del peso de un

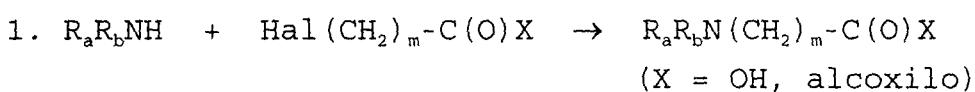
5 individuo (véase, por ejemplo, las Tablas Científicas, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., pág. 537-538 (1970)). Un rango de dosis adecuado es desde 1 mg a 1000 mg de equivalente por m² de área superficial corporal de un compuesto de la invención, por ejemplo de 50 a 500 mg/m².

10 Para todas las rutas de administración, el tiempo exacto de administración de las dosis puede variarse para conseguir los resultados óptimos. Generalmente, si se utiliza Intrálípido 20 como el transportador del derivado CPT, la dosis real del derivado CPT que alcanza el paciente será menor. Esto se debe a cierta pérdida del derivado CPT en las paredes de las jeringas, agujas y recipientes de preparación, lo cual es frecuente con la suspensión de Intrálípido 20. Cuando se utiliza un transportador, tipo aceite de semilla de algodón, la pérdida descrita más arriba no es tan frecuente porque el derivado CPT no se adhiere tanto a la superficie de las jeringas, etc.

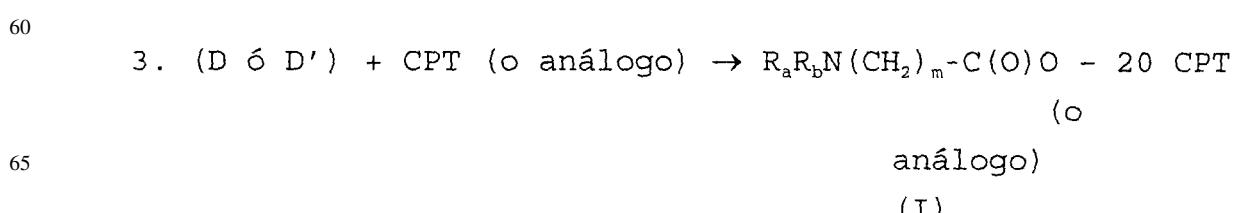
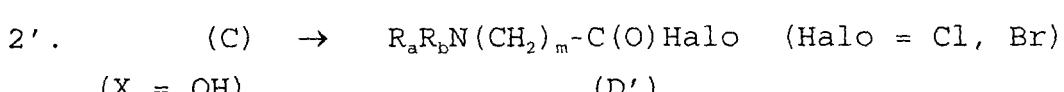
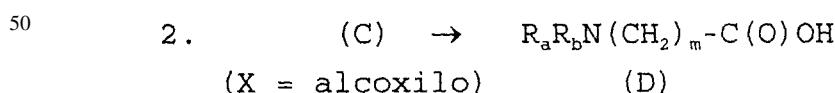
15 20 Otra característica importante está relacionada con la toxicidad general aparente de los derivados de CPT administrados de acuerdo con las enseñanzas del presente documento, que es relativamente baja. La toxicidad general puede evaluarse utilizando diversos criterios. Por ejemplo, la pérdida de peso corporal en un sujeto por encima del 10% del peso corporal registrado inicialmente (es decir, antes del tratamiento) puede considerarse un signo de toxicidad. Además, la pérdida de movilidad y de actividad general y signos de diarrea o cistitis en un sujeto pueden también interpretarse como una evidencia de toxicidad.

Procedimiento de la invención

25 Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la presente invención por reacción de la camptotecina (CPT) o de un análogo de la CPT con un compuesto de fórmula R-C(O)X donde R es R_aR_bN(CH₂)_m, R_a y R_b son tal y como se ha definido en la presente invención y X es por ejemplo bromuro, cloruro, hidróxido, alcóxido de 1-11 átomos de carbono (por ejemplo -O(CH₂)_nCH₃ donde n es un entero de 1-10) o R-C(O)O- (R se ha definido más arriba). Preferentemente X es OH. Puede hacerse referencia al compuesto indicado como R_aR_bN(CH₂)_mC(O)X como un ácido aminoalcanoico o un derivado de un ácido aminoalcanoico, por ejemplo, en el caso en que m es 2 es un "ácido aminopropiónico" o un "derivado de ácido aminopropiónico". Una manera de obtener dicho ácido aminoalcanoico (por ejemplo el ácido aminopropiónico) es haciendo reaccionar un amino R_aR_bNH apropiado o el imido R_aR_bNH (o su sal de adición de ácido) con un ácido alcanoico omega halosustituido (por ejemplo el éster 3-halopropiónico), y después hidrolizar el éster para formar el ácido. Algunos ejemplos de ésteres de ácido halopropiónicos preferidos incluyen el éster etílico del ácido 3-bromopropiónico, el ácido 3-cloropropiónico o el ácido 3-yodopropiónico. Son útiles también otros ésteres alquílicos correspondientes (por ejemplo metilo, propilo y similares), pero se prefiere el etilo. El éster etílico del ácido 3-bromopropiónico se prefieren. En algunos casos puede ser útil preparar un haluro de ácido a partir del correspondiente ácido aminopropiónico. Los haluros de ácido se obtienen haciendo reaccionar el correspondiente ácido aminopropiónico con agentes halogenados (por ejemplo SOCl₂, 40 PCl₃, POCl₃, PCl₅, PBr₃, etc). Se prefiere el cloruro de ácido. Una vez que se ha preparado el ácido o su derivado, se hace reaccionar con CPT para formar el (S)-20-éster de CPT, es decir, los compuestos de la presente invención.



(A) (B) (C)



ES 2 274 020 T3

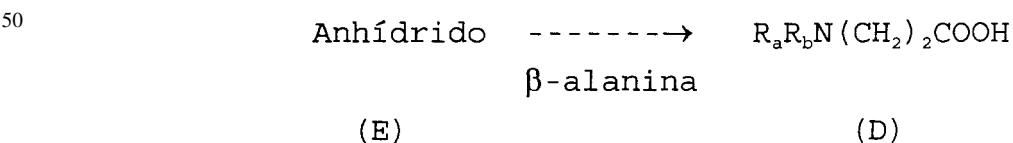
En la etapa 1 las reacciones de reacción variarán dependiendo de los reactivos utilizados realmente. En general, los disolventes útiles en la reacción pueden ser acuosos o no acuosos. Preferentemente, un disolvente será un disolvente orgánico polar miscible con agua como por ejemplo un alcano inferior (se prefiere el etanol). Algunos ejemplos de otros disolventes polares útiles incluyen el metanol, el propanol, la acetona y la dimetilformamida (DMF). La reacción tendrá lugar en general en presencia de una sal alcalina como por ejemplo el bicarbonato sódico. La temperatura de reacción variará con el reactivo y los disolventes y se encontrará desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 180°C, preferentemente a temperatura de reflujo hasta que la amina libre desaparezca, es decir, que ya no se detecte. El tiempo necesario para que la reacción se complete en general no será más de aproximadamente 20 horas, preferentemente no más de aproximadamente 6 horas.

En la etapa 2, el compuesto de fórmula (C) se convierte en un compuesto de fórmula (D) mediante una reacción de hidrólisis, que se lleva a cabo generalmente en dos etapas. Las condiciones de reacción para esta etapa variarán según el compuesto a reaccionar. En general, los disolventes útiles en la conversión pueden ser acuosos, preferentemente, un disolvente será agua, bien sola o con un disolvente orgánico miscible en agua. Un ejemplo de un disolvente particularmente útil es una mezcla de agua y dioxano. El pH de la primera etapa de la reacción será básico, por ejemplo en el rango de 10 a 14, preferentemente aproximadamente 12 a 14. Es útil una base inorgánica adecuada como por ejemplo un hidróxido de tierra alcalina, por ejemplo el hidróxido sódico. La temperatura de reacción será desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 60°C, preferentemente aproximadamente de 20°C hasta aproximadamente 25°C. El tiempo necesario para que la reacción se complete generalmente no será más de 1 horas, preferentemente no más de 4 horas. La mezcla se acidifica entonces hasta pH menor de 4, por ejemplo 3, con un ácido apropiado como el ácido clorhídrico, y se extrae, si es necesario, con un disolvente adecuado como por ejemplo el acetato de etilo, según los procedimientos químicos sintéticos estándar. A menudo el ácido propiónico resultante precipita como un sólido y se separa por filtración.

En la etapa 2', el compuesto de fórmula C (es decir, el ácido aminopropiónico) se convierte en el correspondiente haluro de ácido haciendo reaccionar con un agente halogenado como por ejemplo SOCl_2 , PCl_3 , POCl_3 , PCl_5 , PBr_3 y similares, bajo condiciones apropiadas.

En la etapa 3 del procedimiento, un compuesto de fórmula (D) ó (D') se hace reaccionar con CPT o con un análogo de CPT en cantidades aproximadamente equimolares en condiciones adecuadas para la formación de los compuestos de la presente invención, en forma del estereoisómero 20-(S). La reacción tiene lugar en presencia de un agente de acoplamiento adecuado como por ejemplo un compuesto carbodiimida, por ejemplo diisopropilcarbodiimida, per preferentemente el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etyl carbodiimida (EDCI) y 4-(dimetilamino) piridina (DMAP) en presencia de un disolvente adecuado, preferentemente un disolvente no acuoso no polar. Algunos ejemplos de disolventes útiles en esta etapa incluyen alcanos halogenados, por ejemplo diclorometano o triclorometano) y DMF. El diclorometano es particularmente útil. La temperatura de reacción será desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 40°C, preferentemente aproximadamente de 20°C hasta aproximadamente 25°C. El tiempo necesario para que la reacción se complete generalmente no será más de 20 horas, habitualmente menos de aproximadamente 10 horas. Debe remarcarse que un compuesto de fórmula (I) donde uno de los radicales R_2 a R_6 es R_aR_bN (CH_2)₂C(O)O-, siendo R_aR_bN (CH_2)₂ se obtiene haciendo reaccionar un análogo de CPT donde uno de los radicales R_2 a R_6 (particularmente R_4) es un hidroxilo. En este caso, el compuesto (por ejemplo la 10 hidroxi CPT) se hace reaccionar con 2 equivalentes molares del ácido aminopropiónico para dar el derivado CPT disustituido.

Un procedimiento alternativo para preparar algunos compuestos preferidos de la presente invención implican empezar con un anhídrido adecuado y convertirlo en un ácido imidopropiónico, el cual se hace reaccionar a su vez con CPT o con un análogo de CPT para dar un compuesto de la invención según la etapa 3 de la secuencia de reacción indicada más arriba. Esta conversión de anhídrido puede visualizarse como sigue:



Generalmente, el anhídrido se hace reaccionar con la β -alanina en presencia de un disolvente adecuado y un catalizador. Algunos disolventes adecuados incluyen los disolventes polares miscibles en agua, por ejemplo alcoholes, acetona, dioxano y similares. Se prefiere el etanol. Un catalizador adecuado es la dimetilaminopiridina (DMAP). Generalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura de reflujo durante menos de 10 horas, por ejemplo aproximadamente tres. La adición de agua provoca la precipitación del compuesto, el cual se seca después para dar el ácido imidopropiónico designado como (D). Este compuesto se hace reaccionar a continuación con CPT o con un análogo de CPT para dar un compuesto de la presente invención.

En la etapa 1 de la secuencia de reacción indicada más arriba, algunas aminas adecuadas representadas por la fórmula (A) incluyen las siguientes:

1-(3-trifluorometil)fenilpiperacina;

1-(4-bencil)piperacina;
 1-[4-(3-metoxifenil)]piperacina;
 5 1-[4-(4-nitrofenil)]piperacina;
 1-(4-fenil)piperacina;
 10 1-[4-(2-clorofenil)]piperacina (como sal HCl);
 1-[4-(4-fluorofenil)]piperacina;
 15 3-[4-(4-acetilfenil)piperacina;
 20 4-bencilpiperidina;
 piperidina;
 piperacina;
 25 morfolina; y similares.

Un experto en la materia reconocerá otras aminas representativas con la ayuda de la presente especificación.

25 En la etapa 2, algunos ésteres de ácido 3-ciclicaminopropiónico representados por la fórmula (C) incluyen los siguientes:

30 3-[4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperacinal]propionato de etilo;
 3-(4-bencil-1-piperacinal)propionato de etilo;
 3-[4-(4-nitrofenil)-1-piperacinal]propionato de etilo;
 35 3-(4-fenil-1-piperacinal)propionato de etilo;
 3-[4-(2-clorofenil)-1-piperacinal]propionato de etilo;
 3-[4-(4-fluorofenil)-1-piperacinal]propionato de etilo;
 40 3-(4-bencil-1-piperidino)propionato de etilo;
 3-[4-(4-acetilfenil)-1-piperacinal]propionato de etilo;
 y similares.

45 En la etapa 3, un análogo CPT adecuado es un compuesto que es CPT sustituido en las posiciones 7, 9, 10, 11 ó 12, tal como se describe en el presente documento. El análogo CPT puede estar sustituido con sustituyentes conocidos en el campo de la técnica o un experto en la materia puede prepararlo dada la descripción de el presente documento. Algunos artículos representativos que enseñan cómo hacer dichos análogos o donde pueden procurarse dichos análogos 50 se encuentran en las siguientes revistas:

1. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 31-37
2. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3970-3980
- 55 3. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2689-2700
4. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 98-107
- 60 5. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3963-3969
6. *Chem. Pharm. Bull.* 39(10) 2574-2580 (1991)
7. *Chem. Pharm. Bull.* 39(6) 1446-1454 (1991)
- 65 8. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, Dec. 1999, p. 2862-2868
9. *European Journal of Cancer*, Vol. 34, No. 10, pp. 1500-1503, 1998

10. *CANCER RESEARCH* 55, 753-760, February 15, 1995

11. *Anti-Cancer Drug Design* (1998), 13, 145-157

5 12. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8 (1998) 415-418

Algunos análogos CPT adecuados incluyen los siguientes, donde el número en paréntesis a continuación del nombre se refiere al artículo de la revista enumerada más arriba:

- 10 camptotecina (CPT);
(20S)-7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT (AKA-irinotecan)
15 (20S)-9-nitro CPT (1);
(20S)-7-cloro-n-propildimetsil CPT (2);
(20S')-10-hidroxi-7-cloro-n-propildimetsil CPT (2);
20 (20S)-10-acetoxi-7-cloro-n-propildimetsil CPT (2);
(20S)-7-tert-butildimetsil CPT (2);
25 (20S)-10-hidroxi-7-tert-butildimetsil CPT (2);
(20S)-10-acetoxi-7-tert-butildimetsil CPT (2);
30 (20S)-9-hidroxi CPT (3);
(20S)-9-amino CPT (3);
(20S)-10-amino CPT (3);
35 (20S)-9-amino-10-hidroxi CPT (3);
(20S)-9-amino-10,11-metilendioxi CPT (3);
(20S)-9-metilamino CPT;
40 (20S)-9-metil CPT (3);
(20S)-9-dimetilamino CPT;
45 (20S)-9-cloro CPT (3);
(20S)-9-dimetilamino-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);
(20S)-9-fluoro CPT (3);
50 (20S)-9-piperidino CPT;
(20S)-9-dimetilaminometil-1-hidroxi CPT (3);
55 (20S)-9-morfolinometil CPT (4);
(20S)-9-hidroxi CPT (3);
(20S)-9,10-dicloro CPT (3);
60 (20S)-10-bromo CPT (3);
(20S)-10-cloro CPT (3);
(20S)-10-metil CPT (3);
65 (20S)-10-fluoro CPT (3);
(20S)-10-nitro CPT (3);

ES 2 274 020 T3

(20S)-10,11-metilendioxi CPT (3);
(20S)-10-formil CPT (3);
5 (20S)-10-nonilcarboniloxi CPT (12);
(20S)-10-undecilcarboniloxi CPT (12);
10 (20S)-10-pentadecilcarboniloxi CPT (12);
(20S)-10-heptadecilcarboniloxi CPT (12);
(20S)-10-nonadecilcarboniloxi CPT (12);
15 (20S)-9-nitro-10,11-metilendioxi CPT (3);
(20S)-9-(4-metilpiperacilmetil)-10-hidroxi (CPT) (4);
20 (20S)-9-[4-(1-piperidino)-1-piperidinometil]-10-hidroxi CPT(4);
(20S)-9-metil-10,11-metilendioxi CPT
25 (20S)-9-cloro-10,11-metilendioxi CPT (3);
(20S)-9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
(20S)-9-acetoxi-10,11-metilendioxi CPT;
30 (20S)-9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
(20S)-9-aminometil-10-hidroxi CPT;
(20S)-9-etoximetil-10-hidroxi CPT (4);
35 (20S)-9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
(20S)-9-n-propilaminometil-10-hidroxi CPT (4);
(20S)-9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (4);
40 (20S)-9-cyclohexilaminometil-hidroxi CPT (4);
(20S)-9-(2-hidroxietil)aminometil-10-hidroxi CPT (4);
45 (20S)-9-(trimetilamonio)metil-10-hidroxi CPT, methanesulfonate (4);
(20S)-9-morfolinometil-10-hidroxi CPT (4);
(20S)-9-cianometil-10-hidroxi CPT (4);
50 (20S)-CPT-7-aldehido (5);
(20S)-10-metoxi CPT-7-aldehido (5);
55 (20S)-7-acetoximetil CPT (5);
(20S)-7-acetoximetil-10-metil CPT (%)
(20S)-7-ciano-10-metoxi CPT (5);
60 (20S)-7-ciano CPT (5);
(20S)-7-formiletenil CPT (5);;
65 (20S)-7-etoxicarboniletenil CPT (5);
(20S)-7-cianoetenil CPT (5);

ES 2 274 020 T3

(20S)-7-(2,2-dicanoetenil) CPT (5);
(20S)-7-(2-ciano-2-etoxicarbonil) etenil CPT (5);
5 (20S)-7-etoxicarboniletil CPT (5);
(20S)-7-etil CPT (6);
10 (20S)-7-n-propil CPT (6);
(20S)-7-acetoximetil CPT (6);
(20S)-7-n-propilcarboniloximetil CPT (6);
15 (20S)-7-etoxicarbonil CPT (6);
(20S)-7-etil-10-hidroxi CPT;
20 (20S)-7-etil-10-acetiloxi CPT;
(20S)-7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
25 (20S)-7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
(20S)-7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y
(20S)-7-etil-10-carbamoiloxi derivados de CPT por ejemplo
30 (20S)-7-etil-10-[4-(1-piperidino)-piperidino carboniloxi CPT (7);
(20S)-7-etil-10-(1-piperacina) carboniloxi CPT (7);
35 (20S)-7-etil-10-(4-i-propilaminocarbonilmetilpiperazina)carboniloxi CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[4(1-pirrolidinil) piperacina]carboniloxi CPT (7);
40 (20S)-7-etil-10-[(4-(dimetilamino)-1-piperidino]carboniloxi CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[(4-(di-n-propilamino)-1-piperidino]carboniloxi CPT (7);
45 (20S)-7-etil-10-[(4-(di-n-butilamino)-1-piperidino]carboniloxi CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[4-(1-pirrolidino)-1-piperidino]carboniloxi CPT (7);
(20S)-7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi CPT (7);
50 (20S)-etil-10-[N-metil-N-2-(dimetilamino)etil-amino]carboniloxi CPT (7) y similares.

Un experto en la materia reconocerá que pueden prepararse otros compuestos similares siguiendo las enseñanzas expuestas en los artículos anteriores y modificándolas con las etapas apropiadas reconocidas en el campo de la técnica.

En la etapa 3, algunos ácidos 3-aminopropiónicos de fórmula (D) adecuados incluyen los siguientes:

55 Ácido 3-ftalimidopropiónico;
Ácido 3-maleimidopropiónico;
60 Ácido 3-(3-nitro 1,8-naftalimide)
Ácido 3-(3-nitro-1,8-naftalimido)propiónico;
65 Ácido 3-(3-bromo-1,8-naftalimido)propiónico;
Ácido 3-[4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperacil]propiónico;

- Ácido 3-[(4-bencil)-1-piperacínil]propiónico;
- Ácido 3-[4-(3-metoxifenil)-1-piperacínil]propiónico;
- 5 Ácido 3-[4-(4-nitrofenil)-1-piperacínil]propiónico;
- Ácido 3-[4-fenil-1-piperacínil]propiónico;
- 10 Ácido 3-[4-(2-clorofenil)-1-piperacínil]propiónico;
- Ácido 3-[4-(3-fluorofenil)-1-piperacínil]propiónico;
- 15 Ácido 3-(1-piperidino)propiónico;
- Ácido 3-[1-(4-bencil)piperidino]propiónico;
- 20 Ácido 3-[4-(4-acetilfenil)-1-piperacínil]propiónico;
- Ácido 3-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperacínil]propiónico;
- 25 Ácido 3-[4-(3,4-metilendioxifenil)-1-piperacínil]propiónico;
- Ácido 3-[4-(4-clorofenil)-1-piperacínil]propiónico;
- 30 Ácido 3-(4-formil-1-piperacínil)propiónico;
- Ácido 3-[4-(4-clorofenil)fenilmetil-1-piperacínil]propiónico;
- 35 Ácido 3-(4-ciano-4-fenil-1-piperidinil)propiónico;
- Ácido 3-trans-4-cinamil-1-piperacínil)propiónico;
- 40 Ácido 3-[4-(2-metilfenil)-1-piperacínil]propiónico;
- Ácido 3-[4-(2,3-dimetilfenil)-1-piperacínil]propiónico;
- 45 Ácido 3-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]propiónico;
- Ácido 3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperacínil]propiónico;
- 50 Ácido 3-(4-ciclohexil-1-piperacínil)propiónico;
- Ácido 3-[4-(2-piridil)bencil-1-piperacínil]propiónico;
- 55 Ácido 3-(4-morfolino)propiónico;
- Ácido 3-(1-pirrolinil)propiónico;
- 60 Ácido 4-[4-(3-trifluorometilfenil)piperacínil]butírico;
- Ácido 5-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperacínil]valérico;
- y similares.
- 65 Un experto en la materia reconocerá que pueden obtenerse otros ácidos 3-aminopropiónicos a partir de fuentes comerciales o prepararse mediante procedimientos reconocidos en el campo de la técnica, cuyos ácidos 3-aminopropiónicos pueden utilizarse en la etapa 3 para preparar los compuestos de la presente invención. Haciendo reaccionar un compuesto mostrado en la lista de análogos de CPT con un compuesto mostrado en la lista de compuestos de fórmula

(D) según las indicaciones de condiciones de reacción, pueden obtenerse los compuestos de la presente invención. Dichos compuestos presentarán las características deseadas en mayor o menor grado. En el presente documento se proporciona una orientación de los subgrupos preferidos de compuestos dentro de la familia.

5 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos se dan para proporcionar algunos compuestos representativos incluidos como parte de la presente invención. Los ejemplos proporcionan también descripciones de los ensayos *in vitro* e *in vivo* para ayudar a determinar la utilidad de los compuestos. Los ésteres de camptotecina en los ejemplos 1-15 se prepararon mediante el 10 correspondiente ácido aminopropiónico y la camptotecina. A través de los ejemplos, se utilizarán fórmulas químicas para nombrar los compuestos (por ejemplo NaHCO_3 es bicarbonato sódico), según sea apropiado. Al nombrar los compuestos, generalmente se utilizan dos aproximaciones. Una aproximación utilizada en el título de cada ejemplo 15 consiste en hacer referencia al compuesto como el éster del ácido propiónico con la camptotecina-20S. La otra aproximación utilizada consiste en hacer referencia al compuesto como camptotecina-20-O-3-propionato. Se entiende que cada aproximación nombra el mismo compuesto. Por ejemplo, en el Ejemplo 1, éster del ácido 3-ftalimidopropiónico con la camptotecina-20S es el mismo compuesto que camptotecina-20-O-3-ftalimidopropionato.

Ejemplo 1

20 Este ejemplo explica cómo preparar ésteres no sustituidos y sustituidos del ácido 2-ftalimidopropiónico con la camptotecina-20S.

A. *Éster del ácido 3-ftalimidopropiónico con la camptotecina-20S (000503)*

25 La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-ftalimidopropiónico (12,7 mg, 0,058 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa de NaHCO_3 (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO_4 . Después de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl_3 : CH_3OH 9:1) 30 para proporcionar 12 mg de camptotecina-20-O-3-ftalimidopropionato, pf 158-161°C.

35 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ^1H -RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ 8,39 (s, 1H, Ar-H), 8,23 (d, 1H, Ar-H), 7,95 (d, 1H, Ar-H), 7,84 (t, 1H, Ar-H), 7,80 (s, 2H, Ar-H), 7,69 (t, 1H, Ar-H), 7,63 (s, 2H, Ar-H), 7,24 (s, 1H, Ar-H), 5,67 (d, 1H, H17), 5,40 (d, 1H, H17), 5,28 (s, 2H, H5), 4,00 (t, 2H, NCH2), 2,98 (m, 2H, COCH2), 2,25 (d, 2H, CH2), 0,97 (t, 3H, CH3).

40 B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

10,11-metilendioxi CPT;

45 9-nitro CPT;

9-amino CPT;

9-amino-10-hidroxi CPT;

50 9-metilamino CPT;

9-dimetilamino CPT;

55 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);

9-piperidino CPT;

9-morfolino CPT

60 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);

7-t-butildimetsilsil CPT;

65 7-t-butildimetsilsil-10-hidroxi CPT;

9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;

9-amino-10,11-metilendioxi CPT;
 9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
 5 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
 9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
 10 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
 9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
 15 9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
 20 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
 7-etil-10-hidroxi CPT;
 25 7-etil-10-acetiloxi CPT;
 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
 30 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
 7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

Ejemplo 2

35 Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-maleimidopropiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

A. *Éster del ácido 3-ftalimidopropiónico con la camptotecina-20S (010104)*

40 La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-maleimidopropiónico (10 mg, 0,059 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Despues de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 6 mg de camptotecina-20-O-3-maleimidopropionato, pf 243-245°C.

45 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8,40 (s, 1H, Ar-H), 8,24 (d, 1H, Ar-H), 7,96 (d, 1H, Ar-H), 7,85 (t, 1H, Ar-H), 7,68 (t, 1H, Ar-H), 7,26 (s, 1H, Ar-H), 7,18 (s, 1H, Ar-H), 6,67 (s, 1H, Ar-H), 5,65 (d, 1H, H17), 5,41 (d, 1H, H17), 5,30 (s, 2H, H5), 3,84 (t, 2H, NCH₂), 2,93 (m, 2H, COCH₂), 2,25 (d, 2H, CH₂), 0,97 (t, 3H, CH₃).

50 B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

55 10,11-metilendioxi CPT;
 9-nitro CPT;
 9-amino CPT;
 9-amino-10-hidroxi CPT;
 60 9-metilamino CPT;

9-dimetilamino CPT;
 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);
 5 9-piperidino CPT;
 9-morfolino CPT
 10 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);
 7-t-butildimetilsilil CPT;
 15 7-t-butildimetilsilil-10-hidroxi CPT;
 9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;
 9-amino-10,11-metilendioxi CPT;
 20 9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
 9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
 25 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
 9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
 9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
 30 30 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
 35 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
 40 7-etil-10-hidroxi CPT;
 7-etil-10-acetiloxi CPT;
 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
 45 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
 7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

50 Ejemplo 3

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-(3-nitro-1,8-naftalimido)propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

55 A. *Éster de la camptotecina-20S con el ácido 3-(3-nitro-1,8-naftalimido)propiónico (001117)*

1. *Síntesis del ácido 3-(3-nitro-1,8-naftalimido)propiónico*

60 La mezcla de reacción de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico (243 mg, 1,0 mol), β -alanina (90 mg, 1,0 mol), DMAP (10 mg, 0,1 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación se añadieron 15 ml de agua. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y entonces se secó en la estufa para dar 224 mg de ácido 3-(3-nitro-1,8-naftalimido)propiónico como un sólido gris, pf 250-255°C.

65 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ^1H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 9,39 (d, 1H, Ar-H), 8,85 (d, 1H, Ar-H), 8,70 (d, 1H, Ar-H), 8,61 (d, 1H, Ar-H), 8,00 (t, 1H, Ar-H), 4,25 (t, 2H, NCH₂), 2,62 (t, 2H, COCH₂).

2. *Síntesis de camptotecina-20-O-[3-(3-nitro-1,8-naftalimido)propionato]*

5 A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,027 mmol), ácido 3-(3-nitro-1,8-naftalimido)propiónico (18 mg, 0,058 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Después de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 12 mg del compuesto del título, pf 225-227°C.

10 B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

- 15 10,11-metilendioxi CPT;
9-nitro CPT;
9-amino CPT;
20 9-amino-10-hidroxi CPT;
9-metilamino CPT;
25 9-dimetilamino CPT;
9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);
9-piperidino CPT;
30 9-morfolino CPT
7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);
35 7-t-butildimethylsilyl CPT;
7-t-butildimethylsilyl-10-hidroxi CPT;
40 9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;
9-amino-10,11-metilendioxi CPT;
9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
45 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
50 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
55 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
60 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
7-etil-10-hidroxi CPT;
65 7-etil-10-acetiloxi CPT;
7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;

ES 2 274 020 T3

7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

5 Ejemplo 4

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-(4-nitro-1,8-naftalimido)propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

10 A. *Éster del ácido 3-(4-nitro-1,8-naftalimido)propiónico con la camptotecina-20S (001128)*

15 1. *Síntesis del ácido 3-(4-nitro-1,8-naftalimido)propiónico*

La mezcla de reacción de anhídrido 4-nitro-1,8-naftálico (243 mg, 1,0 mol), β -alanina (125 mg, 1,4 mol), DMAP (10 mg, 0,1 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación se añadieron 15 ml de agua. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y entonces se secó en la estufa para dar 227 mg de ácido 3-(4-nitro-1,8-naftalimido)propiónico como un sólido gris, pf 220-222°C.

20 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ^1H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 8.69 (t, 1H, Ar-H), 8.60 (m, 2H, Ar-H), 8.54 (d, 1H, Ar-H), 8.08 (t, 1H, Ar-H), 4.25 (t, 2H, NCH₂), 2.62 (t, 2H, COCH₂).

25 2. *Síntesis de camptotecina-20-O-[3-(4-nitro-1,8-naftalimido)propionato]*

30 A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-(4-nitro-1,8-naftalimido)propiónico (13 mg, 0,041 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Despues de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 10 mg de camptotecina-20-O-[3-(4-nitro-1,8-naftalimido)propionato], pf 263-265°C.

35 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ^1H -RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.76 (d, 1H, Ar-H), 8.69 (d, 1H, Ar-H), 8.63 (d, 1H, Ar-H), 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, Ar-H), 8.18 (d, 1H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H), 7.89 (t, 1H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, Ar-H), 7.69 (t, 1H, Ar-H), 7.27 (d, 1H, Ar-H), 5.65 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.28 (s, 2H, H5), 4.52 (t, 2H, NCH₂), 2.96 (dm, 2H, COCH₂), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.93 (t, 3H, CH₃).

40 B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

- 45 10,11-metilendioxi CPT;
9-nitro CPT;
9-amino CPT;
50 9-amino-10-hidroxi CPT;
9-metilamino CPT;
9-dimetilamino CPT;
55 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);
9-piperidino CPT;
60 9-morfolino CPT
7-etyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);
7-t-butildimetsilsil CPT;
65 7-t-butildimetsilsil-10-hidroxi CPT;
9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;

ES 2 274 020 T3

9-amino-10,11-metilendioxi CPT;
9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
5 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
10 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
15 9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
20 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
7-etil-10-hidroxi CPT;
25 7-etil-10-acetiloxi CPT;
7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
30 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

Ejemplo 5

35 Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-(4-bromo-1,8-naftalimido)propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

A. *Éster del ácido 3-(4-bromo-1,8-naftalimido)propiónico con la camptotecina-20S (001220)*

1. *Síntesis del ácido 3-(4-bromo-1,8-naftalimido)propiónico*

40 La mezcla de reacción de anhídrido 4-bromo-1,8-naftálico (277 mg, 1,0 mol), β -alanina (120 mg, 1,3 mol), DMAP (10 mg, 0,1 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se añadieron 15 ml de agua. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y entonces se secó en la estufa para dar 300 mg de ácido 3-(4-bromo-1,8-naftalimido)propiónico como un sólido gris, pf 220-225°C.

45 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ^1H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 8.58 (t, 2H, Ar-H), 8.35 (d, 1H, Ar-H), 8.24 (d, 1H, Ar-H), 8.01 (t, 1H, Ar-H), 4.25 (t, 2H, NCH₂), 2.59 (t, 2H, COCH₂).

2. *Síntesis de camptotecina-20-O-[3-(4-nitro-1,8-naftalimido)propionato]*

50 A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-(4-bromo-1,8-naftalimido)propiónico (19 mg, 0,056 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Despues de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 12.3 mg de camptotecina-20-O-[3-(4-bromo-1,8-naftalimido)propionato], pf 250-252°C.

55 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ^1H -RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.61 (d, 1H, Ar-H), 8.49 (d, 1H, Ar-H), 8.38 (s, 1H, Ar-H), 8.36 (d, 1H, Ar-H), 8.19 (d, 1H, Ar-H), 7.94 (m, 2H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, Ar-H), 7.75 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 5.65 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.28 (s, 2H, H5), 4.50 (t, 2H, NCH₂), 3.00 (dm, 2H, COCH₂), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.94 (t, 3H, CH₃).

65

B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

- 5 10,11-metilendioxi CPT;
- 9-nitro CPT;
- 10 9-amino CPT;
- 9-amino-10-hidroxi CPT;
- 15 9-metilamino CPT;
- 9-dimetilamino CPT;
- 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);
- 20 9-piperidino CPT;
- 9-morfolino CPT
- 7-etyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);
- 25 7-t-butildimetilsilil CPT;
- 7-t-butildimetilsilil-10-hidroxi CPT;
- 30 9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-amino-10,11-metilendioxi CPT;
- 35 9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
- 40 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
- 45 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
- 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
- 50 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
- 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
- 7-etyl-10-hidroxi CPT;
- 55 7-etyl-10-acetiloxi CPT;
- 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
- 60 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
- 7-etyl-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

Ejemplo 6

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-[(4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperacinal)propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

5

A. Éster del ácido 3-[(4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperacinal)propiónico con la camptotecina-20S (001101)

1. Síntesis del ácido 3-[(4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperacinal)propiónico

10 La mezcla de reacción de anhídrido 1-(3-trifluorometilfenil)piperacina (510 mg, 2,2 mmol), 3-bromopropionato de etilo (500 mg, 2,7 mmol), bicarbonato sódico (300 mg, 3,5 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 h hasta que la amina desapareció completamente. Después de filtrar la mezcla, el sólido resultante se disolvió en 5 ml de dioxano y 14 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el sólido y se lavó con agua, a continuación 15 se secó para dar 500 mg de ácido 3-[(4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperacinal)propiónico como un sólido blanco, pf 228-230°C.

20 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ^1H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 7.47 (t, 1H, Ar-H), 7.29 (t, 2H, Ar-H), 7.15 (d, 1H, Ar-H), 3.36 (m, 10H, NCH₂), 2.89 (t, 2H, COCH₂).

20

2. Síntesis de camptotecina-20-O-3-[(4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperacinal)propionato

25 A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-[(4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperacinal)propiónico (19 mg, 0,063 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Despues de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 11.4 mg de camptotecina-20-O-3-[(4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperacinal)propionato, pf 87-90°C.

30

35 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ^1H -RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.35 (s, 1H, Ar-H), 7.99 (d, 1H, Ar-H), 7.89 (d, 1H, Ar-H), 7.64 (dt, 2H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 7.17 (t, 1H, Ar-H), 6.99 (d, 1H, Ar-H), 6.93 (s, 1H, 1H, Ar-H), 6.85 (d, 1H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.28 (s, 2H, H5), 3.22 (m, 6H, NCH₂), 2.71 (m, 6H, NCH₂ y COCH₂), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.99 (t, 3H, CH₃).

35

40 B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

40

10,11-metilendioxi CPT;

9-nitro CPT;

45

9-amino CPT;

9-amino-10-hidroxi CPT;

50

9-metilamino CPT;

9-dimetilamino CPT;

9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);

55

9-piperidino CPT;

9-morfolino CPT

60

7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);

7-t-butildimetsil CPT;

7-t-butildimetsil-10-hidroxi CPT;

65

9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;

9-amino-10,11-metilendioxi CPT;

9-metil-10,11-metilendoxi CPT;
 9-cloro-10,11-metilendoxi CPT;
 5 9-ciano-10,11-metilendoxi CPT;
 9-acetiloxi-10,11-metilendoxi CPT;
 10 9-acetilamino-10,11-metilendoxi CPT;
 9-aminometil-10,11-metilendoxi CPT;
 15 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
 20 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
 7-ethyl-10-hidroxi CPT;
 7-ethyl-10-acetiloxi CPT;
 25 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
 30 7-ethyl-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

Ejemplo 7

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-[(4-(bencil)piperacín-1-il)]propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

A. *Éster del ácido 3-[(4-(bencil)-1-piperacínil)]propiónico con la camptotecina-20S (001204)*

1. *Síntesis del ácido 3-[(4-(bencil)-1-piperacínil)]propiónico*

La mezcla de reacción de 1-(4-bencil)piperacina (380 mg, 2,16 mmol), 3-bromopropionato de etilo (500 mg, 2,7 mmol), bicarbonato sódico (300 mg, 3,5 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 h hasta que la amina desapareció completamente. Después de filtrar la mezcla, el sólido resultante se disolvió en 5 ml de dioxano y 14 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el sólido y se lavó con agua, a continuación se secó para dar 265 mg de ácido 3-[(4-bencil)-1-piperacínil]propiónico, pf 165-166°C.

El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹HNMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 7.38 (m, 4H, Ar-H), 3.40-2.60 (m, 14H, NCH₂ y COCH₂).

2. *Síntesis de camptotecina-20-O-3-[(4-bencil)-1-piperacínil]propionato*

A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-[(4-bencil)-1-piperacínil]propiónico (14.3 mg, 0,058 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Después de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 11.4 mg de camptotecina-20-O-3-[(4-bencil)-1-piperacínil]propionato, pf 206-208°C.

El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.20 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 1H, Ar-H), 7.83 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.23 (m, 6H, Ar-H), 5.67 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.29 (q, 2H, H5), 3.40 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.73 (d, 4H, NCH₂CH₂CO), 2.52 (bs, 8H, NCH₂), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, CH₃).

B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

- 5 10,11-metilendioxi CPT;
- 9-nitro CPT;
- 10 9-amino CPT;
- 9-amino-10-hidroxi CPT;
- 15 9-metilamino CPT;
- 9-dimetilamino CPT;
- 20 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);
- 9-piperidino CPT;
- 9-morfolino CPT
- 25 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);
- 7-t-butildimetsilil CPT;
- 7-t-butildimetsilil-10-hidroxi CPT;
- 30 9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-amino-10,11-metilendioxi CPT;
- 35 9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
- 40 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
- 45 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
- 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
- 50 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
- 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
- 7-etil-10-hidroxi CPT;
- 55 7-etil-10-acetiloxi CPT;
- 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
- 60 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
- 7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

Ejemplo 8

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-[(4-(3-metoxifenil)-1-piperacinal)propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

5

A. Éster del ácido 3-[(4-(3-metoxifenil)-1-piperacinal)propiónico con la camptotecina-20S (001129)

1. Síntesis del ácido 3-[(4-(3-metoxifenil)-1-piperacinal)propiónico

10 La mezcla de reacción de 1-(4-(3-metoxifenil)piperacina (384 mg, 2 mmol), 3-bromopropionato de etilo (500 mg, 2,7 mmol), bicarbonato sódico (300 mg, 3,5 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 h hasta que la amina desapareció completamente. Después de filtrar la mezcla, el sólido resultante se disolvió en 5 ml de dioxano y 14 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el sólido y se lavó con agua, a continuación se secó para dar 191 mg de ácido 3-[(4-(3-metoxifenil)-1-piperacinal)propiónico, pf 180-183°C.

15 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 10.75 (bs, 1H, COOH), 7.15 (T, 1h, Ar-H), 6.58 (d, 1H, Ar-H), 6.53 (s, 1H, Ar-H), 6.44 (d, 1H, Ar-H), 4.00-3.00 (m, 10H, NCH₂), 2.88 (t, 2H, COCH₂).

20

2. Síntesis de camptotecina-20-O-3-[4-(3-metoxifenil)-1-piperacinal]propionato

25 A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-[(4-(3-metoxifenil)-1-piperacinal)propiónico (10 mg, 0,029 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Después de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 16 mg de camptotecina-20-O-3-[4-(3-metoxifenil)-1-piperacinal]propionato, pf 206-208°C.

30

35 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.35 (s, 1H, Ar-H), 8.06 (d, 1H, Ar-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H), 7.71 (t, 1H, Ar-H), 7.64 (t, 1H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 7.05 (t, 1H, Ar-H), 6.60-6.30 (m, 3H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.41 (d, 1H, H17), 5.28 (q, 2H, H5), 3.79 (s, 2H, NCH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (t, 4H, NCH₂), 2.80-2.60 (m, 6H, NCH₂, CH₂CO), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 1.00 (t, 3H, CH₃).

35

40 B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose “CPT” como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

10,11-metilendioxi CPT;

9-nitro CPT;

45

9-amino CPT;

9-amino-10-hidroxi CPT;

50

9-metilamino CPT;

9-dimetilamino CPT;

55

9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);

60

9-piperidino CPT;

9-morfolino CPT

65

7-etyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);

7-t-butildimetsilsil CPT;

7-t-butildimetsilsil-10-hidroxi CPT;

70

9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;

9-amino-10,11-metilendioxi CPT;

9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
 5 9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
 10 9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
 9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
 15 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
 20 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
 7-etil-10-hidroxi CPT;
 7-etil-10-acetiloxi CPT;
 25 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
 30 7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

Ejemplo 9

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-[4-(4-(nitrofenil)-1-piperacinal)]propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

A. *Éster del ácido 3-[4-(4-(nitrofenil)-1-piperacinal)]propiónico con la camptotecina-20S (010105)*

1. *Síntesis del ácido 3-[4-(4-(nitrofenil)-1-piperacinal)]propiónico*

La mezcla de reacción de 1-[4-(4-nitrofenil)]piperacina (414 mg, 2 mmol), 3-bromopropionato de etilo (500 mg, 2,7 mmol), bicarbonato sódico (300 mg, 3,5 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 h hasta que la amina desapareció completamente. Después de filtrar la mezcla, el sólido resultante se disolvió en 5 ml de dioxano y 14 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el sólido y se lavó con agua, a continuación se secó para dar 300 mg de ácido 3-[4-(4-(nitrofenil)-1-piperacinal)]propiónico, pf 250-252°C.

El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹HNMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 7.38 (m, 4H, Ar-H), 3.40-2.60 (m, 14H, NCH₂ y COCH₂).

2. *Síntesis de camptotecina-20-O-3-[4-(4-nitrofenil)-1-piperacinal]propionato*

A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-[4-(4-(nitrofenil)-1-piperacinal)]propiónico (16 mg, 0,058 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Despues de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar mg de camptotecina-20-O-3-[4-(4-nitrofenil)-1-piperacinal]propionato, pf 255-257°C.

El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.34 (s, 1H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H), 7.91 (d, 2H, Ar-H), 7.88 (d, 1H, Ar-H), 7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 6.56 (d, 2H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.28 (q, 2H, H5), 3.39, 3.33 (d, 4H, NCH₂), 2.76-2.56 (t, 8H, NCH₂), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 1.00 (t, 3H, CH₃).

B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

- 5 10,11-metilendioxi CPT;
- 9-nitro CPT;
- 10 9-amino CPT;
- 9-amino-10-hidroxi CPT;
- 15 9-metilamino CPT;
- 9-dimetilamino CPT;
- 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);
- 20 9-piperidino CPT;
- 9-morfolino CPT
- 25 7-etyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);
- 7-t-butildimethylsilyl CPT;
- 7-t-butildimethylsilyl-10-hidroxi CPT;
- 30 9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-amino-10,11-metilendioxi CPT;
- 35 9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
- 40 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
- 45 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
- 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
- 50 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
- 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
- 7-etyl-10-hidroxi CPT;
- 55 7-etyl-10-acetiloxi CPT;
- 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
- 60 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
- 7-etyl-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

Ejemplo 10

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-[(4-(bencil)piperacin-1-il)]propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

5

A. *Éster del ácido 3-[(4-(fenil)-1-piperacínil)]propiónico con la camptotecina-20S (010108)*

1. *Síntesis del ácido 3-[(4-(fenil)-1-piperacínil)]propiónico*

10 La mezcla de reacción de 1-(4-fenil)piperacina (324 mg, 2 mmol), 3-bromopropionato de etilo (500 mg, 2,7 mmol), bicarbonato sódico (300 mg, 3,5 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 h hasta que la amina desapareció completamente. Después de filtrar la mezcla, el sólido resultante se disolvió en 5 ml de dioxano y 14 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el sólido y se lavó con agua, a continuación se secó para dar 246 mg de de

15 ácido 3-[(4-fenil)-1-piperacínil)]propiónico, pf 213-215°C.

El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ^1H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 7.26 (t, 2H, Ar-H), 7.00 (d, 2H, Ar-H), 6.87 (t, 1H, Ar-H), 3.37 (t, 10H, NCH₂), 2.83 (t, 2H, COCH₂).

20 2. *Síntesis de camptotecina-20-O-3-[(4-fenil)-1-piperacínil]propionato*

A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-[(4-fenil)-1-piperacínil)]propiónico (14.3 mg, 0,058 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Después de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 11.4 mg de camptotecina-20-O-3-[(4-fenil)-1-piperacínil]propionato, pf 200-202°C.

30 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ^1H -RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.34 (s, 1H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H), 7.91 (d, 2H, Ar-H), 7.88 (d, 1H, Ar-H), 7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 6.56 (d, 2H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.28 (q, 2H, H5), 3.39, 3.33 (d, 4H, NCH₂), 2.76-2.56 (t, 8H, NCH₂), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 1.00 (t, 3H, CH₃).

35 B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

40 10,11-metilendioxi CPT;

9-nitro CPT;

45 9-amino CPT;

9-amino-10-hidroxi CPT;

9-metilamino CPT;

50 9-dimetilamino CPT;

9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);

55 9-piperidino CPT;

9-morfolino CPT

7-etyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);

60 7-t-butildimethylsilyl CPT;

7-t-butildimethylsilyl-10-hidroxi CPT;

65 9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;

9-amino-10,11-metilendioxi CPT;

35

9-metil-10,11-metilendoxi CPT;
 9-cloro-10,11-metilendoxi CPT;
 5 9-ciano-10,11-metilendoxi CPT;
 9-acetiloxi-10,11-metilendoxi CPT;
 10 9-acetilamino-10,11-metilendoxi CPT;
 9-aminometil-10,11-metilendoxi CPT;
 15 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
 20 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
 7-ethyl-10-hidroxi CPT;
 7-ethyl-10-acetiloxi CPT;
 25 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
 30 7-ethyl-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

Ejemplo 11

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-[4-(2-clorofenil)-1-piperacínil]propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

A. *Éster del ácido 3-[4-(2-clorofenil)-1-piperacínil]propiónico con la camptotecina-20S (010117)*

1. *Síntesis del ácido 3-[4-(bencil)-1-piperacínil]propiónico*

La mezcla de reacción de 1-[4(2-clorofenil)]piperacina (466 mg, 2 mmol), 3-bromopropionato de etilo (500 mg, 2,7 mmol), bicarbonato sódico (300 mg, 3,5 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 h hasta que la amina desapareció completamente. Después de filtrar la mezcla, el sólido resultante se disolvió en 5 ml de dioxano y 14 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el sólido y se lavó con agua, a continuación se secó para dar 265 mg de ácido 3-[4-(bencil)-1-piperacínil]propiónico, pf 210-213°C.

El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹HNMR (D₂O, 600 MHz): δ 7.44 (d, 1H, Ar-H), 7.29 (t, 1H, Ar-H), 7.18 (d, 1H, Ar-H), 7.10 (t, 1H, Ar-H), 3.64-3.08 (m, 10H, NCH₂), 2.85 (t, 2H, COCH₂).

2. *Síntesis de camptotecina-20-O-3-[4-(2-clorofenil)-1-piperacínil]propionato*

A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-[4-(bencil)-1-piperacínil]propiónico (14.3 mg, 0,058 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Después de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 11.4 mg de camptotecina-20-O-3-[4-(2-clorofenil)-1-piperacínil]propionato, pf 190-192°C.

El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.38 (s, 1H, Ar-H), 8.07 (d, 1H, Ar-H), 7.91 (d, 1H, Ar-H), 7.71 (t, 1H, Ar-H), 7.64 (t, 1H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 7.28 (d, 1H, Ar-H), 6.98 (t, 1H, Ar-H), 6.88 (t, 1H, Ar-H), 6.70 (d, 1H, Ar-H), 5.68 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.28 (q, 2H, H5), 3.06 (s, 4H, NCH₂), 2.76-2.56 (t, 8H, NCH₂), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 1.00 (t, 3H, CH₃).

B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

- 5 10,11-metilendioxi CPT;
- 9-nitro CPT;
- 10 9-amino CPT;
- 9-amino-10-hidroxi CPT;
- 15 9-metilamino CPT;
- 9-dimetilamino CPT;
- 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);
- 20 9-piperidino CPT;
- 9-morfolino CPT
- 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);
- 25 7-t-butildimetsilil CPT;
- 7-t-butildimetsilil-10-hidroxi CPT;
- 30 9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-amino-10,11-metilendioxi CPT;
- 35 9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
- 40 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
- 45 9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
- 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
- 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
- 50 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
- 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
- 7-etil-10-hidroxi CPT;
- 55 7-etil-10-acetiloxi CPT;
- 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
- 60 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
- 7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

Ejemplo 12

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-[4-(4-fluorofenil)-1-piperacínil]propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

5

A. Éster del ácido 3-[4-(4-fluorofenil)-1-piperacínil]propiónico con la camptotecina-20S (010124)

1. Síntesis del ácido 3-[4-(4-fluorofenil)-1-piperacínil]propiónico

10 La mezcla de reacción de 1-[4-(4-fluorofenil)piperacina (360 mg, 2 mmol), 3-bromopropionato de etilo (500 mg, 2,7 mmol), bicarbonato sódico (300 mg, 3,5 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 h hasta que la amina desapareció completamente. Después de filtrar la mezcla, el sólido resultante se disolvió en 5 ml de dioxano y 14 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el sólido y se lavó con agua, a continuación se secó para dar 482 mg de ácido 3-[4-(4-fluorofenil)-1-piperacínil]propiónico, pf 178-180°C.

15

El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 7.09 (d, 2H, Ar-H), 7.04 (t, 2H, Ar-H), 3.40-3.32 (m, 10H, NCH₂), 2.91 (t, 2H, COCH₂).

20

2. Síntesis de camptotecina-20-O-3-[4-(4-fluorofenil)-1-piperacínil]propionato

25 A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-[4-(4-fluorofenil)-1-piperacínil]propiónico (15 mg, 0,056 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Después de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 12 mg de camptotecina-20-O-3-[4-(4-fluorofenil)-1-piperacínil]propionato, pf 162-165°C.

30

El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.36 (s, 1H, Ar-H), 8.05 (d, 8.36 (s, 1H, Ar-H), 7.92 (d, 2H, Ar-H), 7.72 (t, 1H, Ar-H), 7.65 (t, 2H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 6.79 (m, 2H, Ar-H), 6.65 (m, 2H, Ar-H), 5.71 (d, 1H, H17), 5.43 (d, 1H, H17), 5.27 (q, 2H, H5), 3.11 (t, 4H, NCH₂), 2.83-2.50 (m, 8H, CH₂), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, CH₃).

35

B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose “CPT” como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

40

10,11-metilendioxi CPT;

9-nitro CPT;

45

9-amino CPT;

9-amino-10-hidroxi CPT;

9-metilamino CPT;

50

9-dimetilamino CPT;

9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);

55

9-piperidino CPT;

9-morfolino CPT

7-etyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);

60

7-t-butildimetsilsil CPT;

7-t-butildimetsilsil-10-hidroxi CPT;

65

9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;

9-amino-10,11-metilendioxi CPT;

9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
 5 9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
 10 9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
 9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
 15 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
 20 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
 7-etil-10-hidroxi CPT;
 7-etil-10-acetiloxi CPT;
 25 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
 30 7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

Ejemplo 13

Este ejemplo explica cómo preparar camptotecina-20-O-3-(1-piperidino)propionatos.

35 A. *Camptotecina-20-O-3-(1-piperidino)propionato*

La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-(1-piperidino)propiónico (10 mg, 0,063 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, 40 luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO_4 . Despues de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl_3 : CH_3OH 9:1) para proporcionar 5 mg de camptotecina-20-O-3-(1-piperidino)propionato, pf 175-177°C.

45 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.20 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 1H, Ar-H), 7.83 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.23 (m, 6H, Ar-H), 5.67 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.29 (q, 2H, H5), 3.40 (s, 2H, NCH_2Ar), 2.73 (d, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.52 (bs, 8H, NCH_2), 2.25 (d, 2H, CH2), 0.98 (t, 3H, CH3).

50 8.39 (s, 1H, Ar-H), 8.20 (d, 1H, Ar-H), 7.94 (d, 1H, Ar-H), 7.83 (t, 1H, Ar-H), 7.67 (t, 1H, Ar-H), 7.26 (s, 1H, Ar-H), 5.70 (d, 1H, H17), 5.41 (d, 1H, H17), 5.29 (s, 2H, H5), 2.79 (d, 4H, NCH_2), 2.52 (bs, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.25 (d, 2H, H18), 1.62 (6H, CH2), 1.00 (s, 3H, CH3).

55 B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

60 10,11-metilendioxi CPT;
 9-nitro CPT;
 9-amino CPT;
 65 9-amino-10-hidroxi CPT;
 9-metilamino CPT;

9-dimetilamino CPT;
 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);
 5 9-piperidino CPT;
 9-morfolino CPT
 10 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);
 7-t-butildimetilsilil CPT;
 15 7-t-butildimetilsilil-10-hidroxi CPT;
 9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;
 9-amino-10,11-metilendioxi CPT;
 20 9-metil-10,11-metilendioxi CPT;
 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;
 9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;
 25 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;
 9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;
 30 9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;
 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
 35 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
 40 7-etil-10-hidroxi CPT;
 7-etil-10-acetiloxi CPT;
 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
 45 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
 7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

50 Ejemplo 14

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del 3-[1-(4-(bencil)piperidino)propionato con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

55 A. *Éster del 3-[1-(4-(bencil)piperidino)propionato con la camptotecina-20S (010122)*1. *Síntesis del ácido 3-[1-(4-(bencil)piperidino)]propiónico*

La mezcla de reacción de 4-bencilpiperidina (350 mg, 2,0 mmol), 3-bromopropionato de etilo (500 mg, 2,7 mmol), bicarbonato sódico (300 mg, 3,5 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 h hasta que la amina desapareció completamente. Después de filtrar la mezcla, el sólido resultante se disolvió en 5 ml de dioxano y 14 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el sólido y se lavó con agua, a continuación se secó para dar 346 mg de ácido 3-[1-(4-bencil)-1-piperidino]propiónico, pf 214-215°C.

60 65 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹HNMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 7.29 (t, 2H, Ar-H), 7.19 (m, 3H, Ar-H), 3.40 (d, 2H, NCH₂), 3.22 (d, 4H, CH₂), 2.86 (m, 5H, CH₂CH₂CO y H4), 2.56 (S, 2h, Ar-CH₂), 1.74 (m, 5H, CH₂).

2. Síntesis de camptotecina-20-O-3-[1-(4-bencil)-1-piperidino]propionato

5 A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-[1-(4-(bencil)piperidino]propiónico (14 mg, 0,056 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. Después de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 10 mg de camptotecina-20-O-3-[1-(4-bencil)piperidino]propionato, pf 195-197°C.

10 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.40 (s, 1H, Ar-H), 8.20 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 1H, Ar-H), 7.83 (t, 1H, Ar-H), 7.68 (t, 1H, Ar-H), 7.23 (m, 6H, Ar-H), 5.67 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.29 (q, 2H, H5), 3.40 (s, 2H, NCH₂Ar), 2.73 (d, 4H, NCH₂CH₂CO), 2.52 (bs, 8H, NCH₂), 2.25 (d, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, CH₃).

15 8.39 (s, 1H, Ar-H), 8.22 (d, 1H, Ar-H), 7.95 (d, 1H, Ar-H), 7.83 (t, 1H, Ar-H), 7.67 (t, 1H, Ar-H), 7.22 (m, 3H, Ar-H), 7.15 (d, 1H, Ar-H), 7.04 (d, 2H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.29 (q, 2H, H5), 2.90 (d, 2H, NCH₂), 2.79 (d, 4H, NCH₂), 2.42 (d, 2H, ArCH₂), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 1.94-1.20 (m, 5H, CH₂CHCH₂), 1.00 (t, 3H, CH₃).

20 B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose "CPT" como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

25 10,11-metilendioxi CPT;

9-nitro CPT;

30 9-amino CPT;

9-amino-10-hidroxi CPT;

35 9-metilamino CPT;

9-dimetilamino CPT;

9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);

40 9-piperidino CPT;

9-morfolino CPT

45 7-etyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi)-CPT (AKA irinotecan);

7-t-butildimetsilsil CPT;

7-t-butildimetsilsil-10-hidroxi CPT;

50 9-nitro-10,11-metilendioxi CPT;

9-amino-10,11-metilendioxi CPT;

9-metil-10,11-metilendioxi CPT;

55 9-cloro-10,11-metilendioxi CPT;

9-ciano-10,11-metilendioxi CPT;

60 9-acetiloxi-10,11-metilendioxi CPT;

9-acetilamino-10,11-metilendioxi CPT;

9-aminometil-10,11-metilendioxi CPT;

65 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;

9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;

9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
 5 7-etil-10-hidroxi CPT;
 7-etil-10-acetiloxi CPT;
 10 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
 7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

15 Ejemplo 15

Este ejemplo explica cómo preparar ésteres del ácido 3-[4-(4-(acetilfenil)-1-piperacinal)propiónico con la camptotecina-20S, no sustituidos y sustituidos.

20 A. *Éster del ácido 3-[4-(4-(acetilfenil)-1-piperacinal)propiónico con la camptotecina-20S (010201)*1. *Síntesis del ácido 33-[4-(4-(acetilfenil)-1-piperacinal)propiónico*

25 La mezcla de reacción de 1-[4-(4-acetilfenil)piperacina (408 mg, 2,0 mmol), 3-bromopropionato de etilo (500 mg, 2,7 mmol), bicarbonato sódico (300 mg, 3,5 mmol) y etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 h hasta que la amina desapareció completamente. Después de filtrar la mezcla, el sólido resultante se disolvió en 5 ml de dioxano y 14 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el sólido y se lavó con agua, a continuación se secó para dar 330 mg de ácido 3-[4-(4-(acetilfenil)-1-piperacinal)propiónico, pf 204-206°C.

30 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 7.86 (d, 2H, Ar-H), 7.07 (d, 2H, Ar-H), 3.40-3.32 (m, 10H, NCH₂), 2.82 (t, 2H, COCH₂), 2.48 (s, 3H, COCH₃).

35 2. *Síntesis de camptotecina-20-O-3-[4-(4-acetilfenil)-1-piperacinal]propionato*

35 A. La mezcla de camptotecina (10 mg, 0,029 mmol), ácido 3-[4-(4-(acetilfenil)-1-piperacinal)propiónico (16 mg, 0,058 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se añadió diclorometano (20 ml) a la disolución. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre MgSO₄. 40 Después de extraer el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CHCl₃: CH₃OH 9:1) para proporcionar 11.4 mg de camptotecina-20-O-3-[4-(4-acetilfenil)-1-piperacinal]propionato, pf 218-220°C.

45 El análisis de la estructura química se llevó a cabo mediante ¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.34 (s, 1H, Ar-H), 8.02 (d, 1H, Ar-H), 7.88 (d, 1H, Ar-H), 7.72 (d, 2H, Ar-H), 7.62 (m, 2H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 6.66 (d, 2H, Ar-H), 5.69 (d, 1H, H17), 5.42 (d, 1H, H17), 5.28 (q, 2H, H5), 3.35 (d, 4H, NCH₂), 2.79-2.60 (t, 8H, NCH₂), 2.50 (s, 3H, COCH₃), 2.25 (dm, 2H, CH₂), 1.00 (t, 3H, CH₃).

50 B. Sustituyendo la camptotecina (CPT) por otros análogos de camptotecina en la parte A de este ejemplo, se preparan otros compuestos de la presente invención. Al nombrar los análogos de camptotecina, se utilizará el sistema de numeración estándar de la camptotecina, utilizándose “CPT” como una abreviatura de la camptotecina. Otros análogos de la camptotecina incluyen los siguientes:

55 10,11-metilendioxi CPT;
 9-nitro CPT;
 9-amino CPT;
 60 9-amino-10-hidroxi CPT;
 9-metilamino CPT;
 65 9-dimetilamino CPT;
 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT (AKA topotecan);

- 9-piperidino CPT;
 9-morfolino CPT
 5 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-CPT (AKA irinotecan);
 7-t-butildimetsilsil CPT;
 10 7-t-butildimetsilsil-10-hidroxi CPT;
 9-nitro-10,11-metilendoxi CPT;
 15 9-amino-10,11-metilendoxi CPT;
 9-metil-10,11-metilendoxi CPT;
 9-cloro-10,11-metilendoxi CPT;
 20 9-ciano-10,11-metilendoxi CPT;
 9-acetiloxi-10,11-metilendoxi CPT;
 9-acetilamino-10,11-metilendoxi CPT;
 25 9-aminometil-10,11-metilendoxi CPT;
 9-metilaminometil-10-hidroxi CPT;
 30 9-dimetilaminometil-10-hidroxi CPT;
 9-(2-hidroxietil) aminometil-10-hidroxi CPT;
 9-morfolinometil-10-hidroxi CPT;
 35 7-etil-10-hidroxi CPT;
 7-etil-10-acetiloxi CPT;
 7-metil-10-aminocarboniloxi CPT;
 40 7-n-propil-10-piperidinocarboniloxi CPT;
 7-etil-10-(2-dimetilamino) etil CPT; y similares.

45 Ejemplo 16

Este ejemplo proporciona indicaciones para hacer crecer células y para evaluar el efecto de los compuestos de la invención sobre el crecimiento de las células. Todas las células se compraron en DCTDC Tumor Repository, NCI, NIH.

50 *Ensayo de la Formación de Colonias de Células*

Cuatrocientas células (HCT 116, PC-3) o quinientas células (VM46) se cultivaron en placas Petri de 60 mm que contenían 2,7 ml de medio (medio modificado McCoy's 5th) que contenía suero fetal bovino al 10% y 100 unidades/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomicina. Las células se incubaron en un incubador de CO₂ a 37°C durante 5 horas para que se adhirieran al fondo de las placas Petri. Las drogas se prepararon en medio justo antes de utilizarlos a una concentración diez veces la concentración final y luego se añadieron 0,3 ml de esta solución stock a los 2,7 ml de medio en la placa. A continuación se incubaron las células con las drogas durante 72 horas a 37°C. Al final de la incubación, el medio que contenía la droga se decantó, las placas se enjuagaron con 4 ml de Solución Salina de Equilibrado de Hank (HBSS), se añadieron 5 ml de medio fresco y las placas se devolvieron al incubador para la formación de colonias. Las colonias celulares se contaron utilizando un contador de colonias después de la incubación durante 7 días para las células HCT116 y de las células PC-3 y 8 días para las células VM46, respectivamente. Se calculó la supervivencia celular (%), tal como se muestra en la Tabla I, para las células HCT 116.

65 Pueden determinarse los valores de ID50 (la concentración de droga que produce el 50% de inhibición de la formación de colonias) para cada compuesto analizado. Las indicaciones descritas en el presente ejemplo pueden utilizarse en otras células, por ejemplo DU-145.

TABLA I

Esta tabla proporciona los resultados de los ensayos de eficacia *in vitro* realizados en el ejemplo 16 para la línea celular HCT116

Compuesto (Ejemplo #)	Supervivencia (%) de HCT116			MTD (mg/kg)
	100 nM	10 nM	1 nM	
			70.82	
Camptotecina	0	73.72		12
Irinotecan	90.52			
000503 (1)	0	95.24		150
001117 (3)	0	100		
001128 (4)	0	100		150
010104 (2)	0	95.54		
001101 (6)	0	0	100	150
001129 (8)	0	0	73.26	150
001204 (7)	0	0	64.04	
0011124 (13)	0	0	64.76	
010105 (9)	0	0	94.14	
010108 (10)	0	0	100	
010117 (11)	0	0	100	
010122 (14)	0	0	100	
010124 (12)	0	0		

Ejemplo 17

El presente ejemplo proporciona indicaciones para llevar a cabo ensayos de toxicidad de los compuestos de la invención en ratones C3H/HeJ.

Se evalúan toxicidades agudas de los compuestos de la presente invención en ratones C3H/HeJ (peso corporal 18-22 g). Los valores de MTD40 (dosis máxima tolerada en el día 40) se determinan mediante el procedimiento estándar descrito por Gad y Chengelis (véase por ejemplo "Acute Toxicity Testing", 2^a edición, Shayne O. Gad y Christopher P. Chengelis, pág. 186-195 (Academic Press). En los estudios tipo consecutivos, se dosifican 2 ratones a dosis baja y moderada de 40 y 100 mg/kg. Si no tiene lugar una toxicidad severa e irreversible (requiriendo eutanasia) a dichas dosis, se inicia un nuevo par de animales a 180 mg/kg, lo cual es 1,8 veces mayor que 100 mg/kg. Las dosificaciones secuenciales (aproximadamente 3 dosis en 3 pares de animales, es decir, 2 ratones para cada dosis de droga) se incrementan por un factor de 1,8 hasta que tiene lugar una eutanasia severa e irreversible (requiriendo eutanasia). A continuación se inicia otro par de animales a la dosificación no letal mayor y se incrementan las dosis sucesivas por un factor de 1,15. El resultado de este ejercicio son dos dosificaciones, una aparentemente no letal y la otra letal si tiene lugar una toxicidad severa e irreversible y se requiere eutanasia, separadas por un factor de 1,15. Se dosifican seis ratones en cada dosificación. Si no tiene lugar una toxicidad severa e irreversible a la dosificación menor y como mínimo tiene lugar una toxicidad severa e irreversible a la dosis mayor, entonces se considera la dosis menor como la MTD. Los compuestos de la presente invención se administran a ratones C3H/HeJ mediante inyección intraperitoneal. La toxicidad de la droga se evalúa en ratones analizados diariamente durante 45 días. Los parámetros de toxicidad descritos serán la MTD40. La MTD se define como la dosis mayor que no provoca toxicidad severa irreversible en un grupo de tratamiento, pero que como mínimo un animal muestra toxicidad severa e irreversible y debe someterse a eutanasia a la siguiente dosis elevada.

Ejemplo 18

El presente ejemplo proporciona indicaciones para llevar a cabo análisis de eficacia de los compuestos de la invención en ratones C3H/HeJ que exponen tumores MTG-B.

5 Estudios de los compuestos de la presente invención se llevaron a cabo en ratones C3H/HeJ que exponen tumores MTG-B. Los tumores crecen exponencialmente después de la implantación en las ijadas de los ratones y alcanzaron un diámetro de 8 mm (268.08 mm³) del día 7 al 10. Se inicia el tratamiento en ese momento, designando el primer día de tratamiento como el día 0 para los cálculos y gráficas. A los ratones se les intraperitonealmente con tres niveles 10 de dosis de droga (1/3, 1/2, 1 x MTD) utilizando tanto una sola inyección como el esquema de Q2D x 3 (cada dos días durante un total de 3 tratamientos a 1/3 MTD). Se trataron grupos control de ratones que exponían tumores de 8 mm de diámetro con el vehículo solo. Después del tratamiento con la droga, los ratones se observaron dos veces 15 por día. Cuando un tumor alcanza los 1,5 g, el ratón que expone el tumor se somete a eutanasia. Se registran los días de supervivencia medidos a partir del día 0 para los ratones tratados con drogas anticancerígenos (T) y los días de supervivencia medidos a partir del día 0 para los ratones control (C). Los valores de inhibición del crecimiento de tumor (% T/C) se calcularon utilizando la fórmula % T/C = (días de supervivencia de los ratones tratados con droga anticáncer T / días de supervivencia de los ratones control C) x 100%.

20 Los tamaños de tumor pueden medirse mediante calibrador cada día. La medida diaria (mm) de los tumores sólidos (longitud L y anchura W) en dos dimensiones se utiliza para calcular el peso del tumor [peso del tumor = (longitud x anchura²)/2] basándose en el valor intercambiable de 1 mm³ = 1 mg. El retraso en el crecimiento de tumor (valor T - C) se determina calculando el tiempo medio (en días) requerido para que los tumores del grupo de tratamiento y del grupo control alcancen 1.000 mg. Se mide el tiempo necesario para doblar el tamaño del tumor (Td) y se calcula la muerte de células tumorales mediante la fórmula log muerte de células = (valor T - C)/(3,32 x Td). Los efectos de 25 regresión después del tratamiento pueden observarse y registrarse (una regresión completa: una regresión por debajo del límite de palpación; una regresión parcial: una regresión de más del 50% de reducción de masa tumoral).

30 Generalmente, el tiempo de supervivencia de los ratones control es de seis (6) días. Puede evaluarse la relación de los días extra de supervivencia de los ratones tratados con los compuestos de la invención (comparado con el control) respecto los días extra de supervivencia de los ratones tratados con taxol (comparado con el control). Por ejemplo, si los ratones sobrevivieron 18 días en comparación de 9 días para los tratados con taxol, la relación CD/Taxol sería de 18-6 / 9-6 = 4.

Ejemplo 19

35 Este ejemplo proporciona indicaciones para determinar la cinética de hidrólisis del anillo de lactona (E) de los derivados de camptotecina en presencia de diferentes componentes de la sangre. Puede emplearse un ensayo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase reversa C₁₈. Una descripción de la misma puede encontrarse en las siguientes referencias:

40 *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3970-3980;

Anal. Biochem. **1993**, 212, 285-287; y

45 *Biochemistry* **1994**, 33, 10325-10336.

Véase también *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 31-37.

Ejemplo 20

50 Este ejemplo proporciona indicaciones para determinar la inhibición de la topoisomerasa I. Este procedimiento es un ensayo de células intactas y es una modificación de un procedimiento publicado que puede encontrarse en *Cancer Res.* **1986**, 46, 2021-2026. Una publicación más reciente puede encontrarse en *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2689-2700 a 2699. Aquí, la modificación del procedimiento previo se ha utilizado para cuantificar la cantidad de ruptura de ADN 55 mediada por topoisomerasa I en las células intactas. El ADN de células HL-60 creciendo en cultivo se marco mediante la incorporación de timidina [³H]. Las células se expusieron a los compuestos a analizar y lisar y se precipitó la proteína. El ADN radioactivo en forma de complejo disociable con la topoisomerasa I coprecipita con la proteína. La cantidad de formación de complejo disociable se cuantifica contando el pellet con un contador de destellos líquido.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:

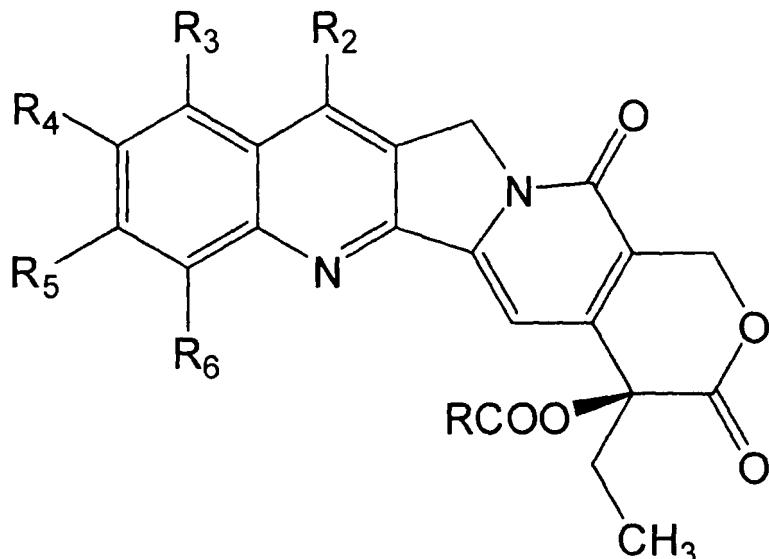
5

10

15

20

25



donde:

30 R es $R_a R_b N(CH_2)_m$,

m es 2

Ra y Rb son, independientemente:

35

alquilo inferior sustituido con uno a cinco sustituyentes, seleccionados independientemente entre halo, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitro y amino;

40 fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, formilo, alquilcarbonilo inferior, hidroxcarbonilo, alquilcarboniloxilo inferior, benciloxilo, piperidino opcionalmente sustituido, aloxicarbonilo inferior y alquilcarbonilamino inferior;

45 cicloalquilo de 3-7 carbonos, sustituido opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxcarbonilo, aloxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior y alquilcarbonilamino inferior;

50

alcoxilo inferior, o

55

 $R_a R_b$ junto a N forman una amina cíclica o un anillo de imida;

55 R₂ es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxcarbonilo, formilo, aloxicarbonilo inferior, trialquilsílico inferior, alquilcarboniloxilo inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilcarboniloximeto inferior, vinilo sustituido, 1-hidroxi-2-nitroetilo, aloxicarboniletilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilmetilo, benzoilmethilo, benzilcarboniloximeto o mono- o di- alcoximeto inferior;

60 R_3 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxcarbonilo, formilo, aloxicarbonilo inferior, $CH_2NR_7R_8$ (donde R_7 y R_8 son, independientemente, H-, alquilo de 1-6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior o mono- o dialquilaminoalquilo inferior, o R_7 y R_8 junto a N representan un amino cíclico, CH_2R_9 (donde R_9 es un alcoxilo inferior, CN, aminoalcoxilo inferior, mono- o dialquil(inferior)aminoalcoxilo inferior, alquiltio inferior, aminoalquiltio inferior o mono- o dialquil(inferior)aminoalquil (inferior)tio, o $NR_{10}R_{11}$ (donde R_{10} y R_{11} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior o mono- o dialquilo inferior, o R_{10} y R_{11} junto a N representan un amino cíclico, dialquilaminoalquilo, alquilcarboniloxi inferior o alquilcarbonilamino inferior; y

ES 2 274 020 T3

R_4 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal y como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, aminoalquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, aloxicarbonilo inferior, carbamoiloxilo, alquilcarboniloxi inferior o alquilcarbonilamino inferior,

5 o R_4 junto a R_5 es metilendioxilo;

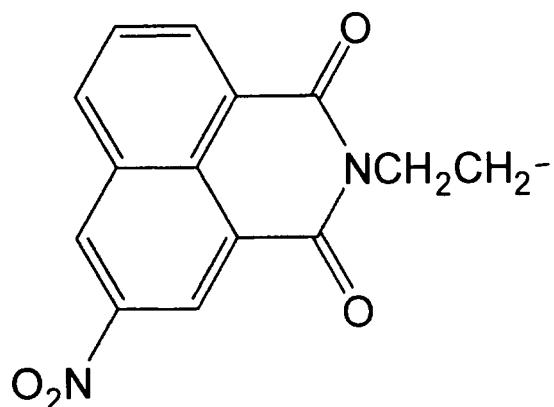
R_5 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal y como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, aloxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior o alquilcarbonilamino inferior; y

10 R_6 es hidrógeno, halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, $RC(O)O$ (R tal y como se ha definido más arriba), ciano, nitro, amino, alquilo inferior halogenado, alcoxilo inferior halogenado, hidroxicarbonilo, formilo, aloxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior o alquilcarbonilamino inferior;

15 donde el término alquilo inferior se refiere a un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxilo inferior se refiere a un alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R_2 a R_6 es H y $R_aR_bN-(CH_2)_m$ es:

20



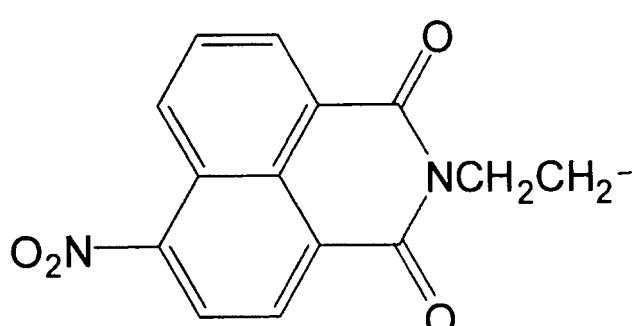
25

30

35

3. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R_2 a R_6 es H y $R_aR_bN-(CH_2)_m$ es:

40



45

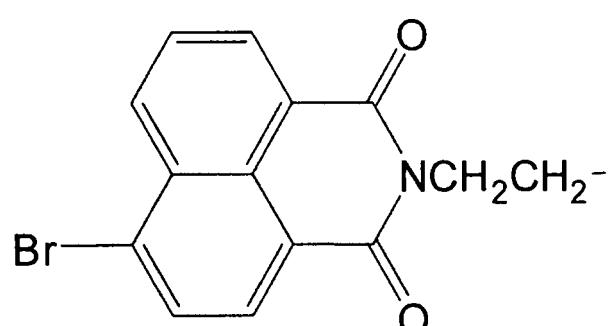
50

4. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R_2 a R_6 es H y $R_aR_bN-(CH_2)_m$ es:

55

60

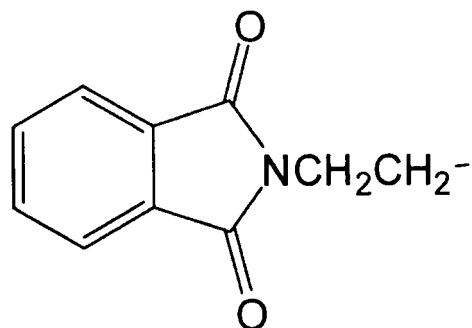
65



ES 2 274 020 T3

5. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:

5



10

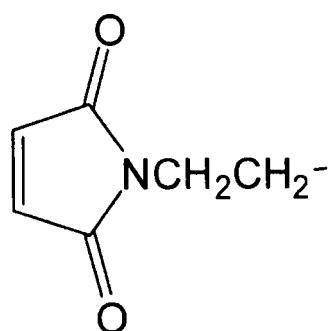
15

6. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:

20

25

30



35

40

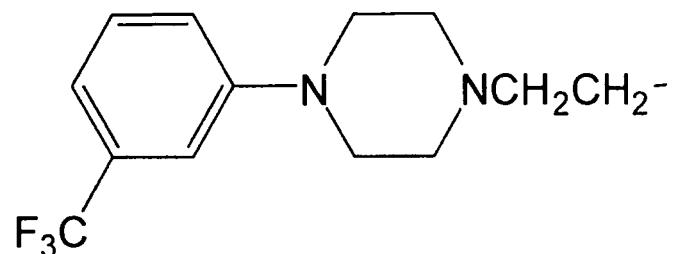
45

7. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:

35

40

45

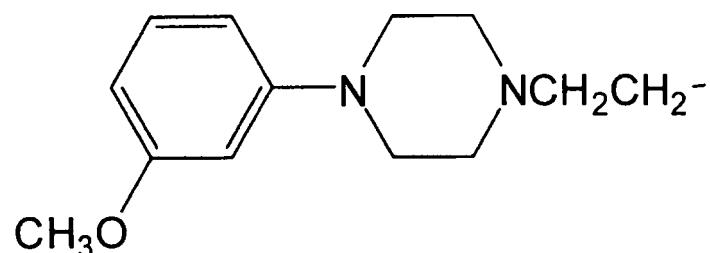


50

55

60

8. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:



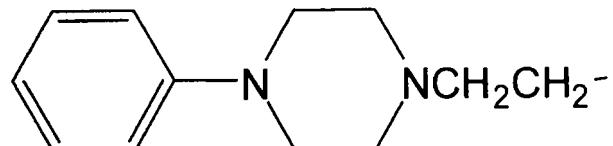
65

9. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:

ES 2 274 020 T3

10. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:

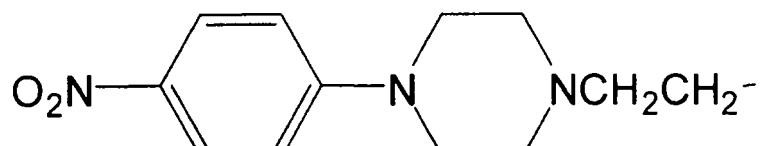
5



10

11. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:

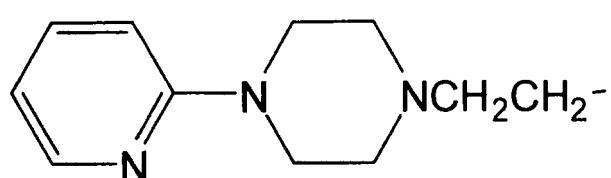
15



20

12. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:

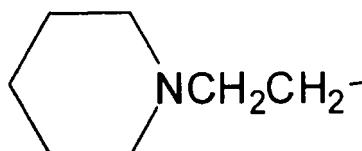
25



30

13. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:

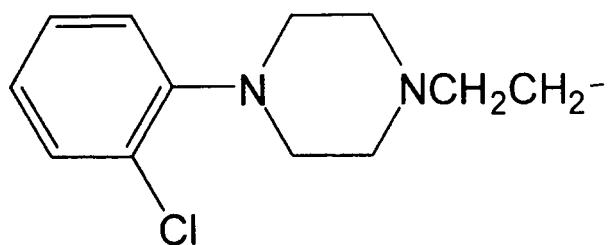
35



40

14. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:

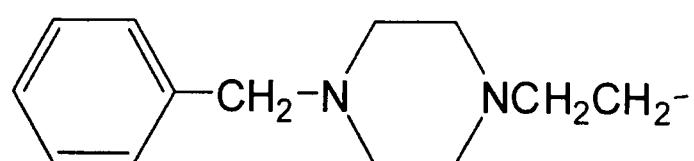
45



55

15. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:

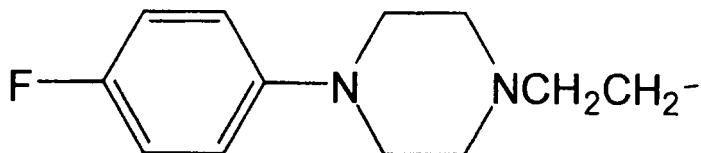
60



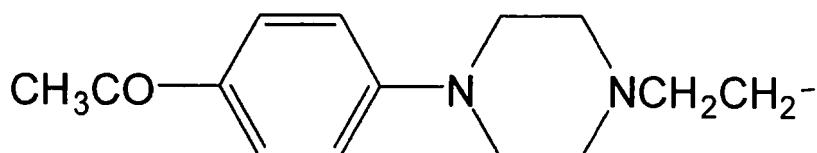
65

ES 2 274 020 T3

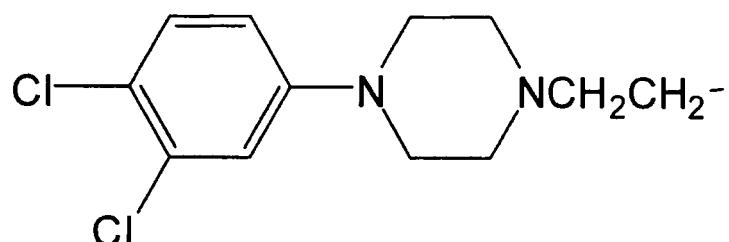
16. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:



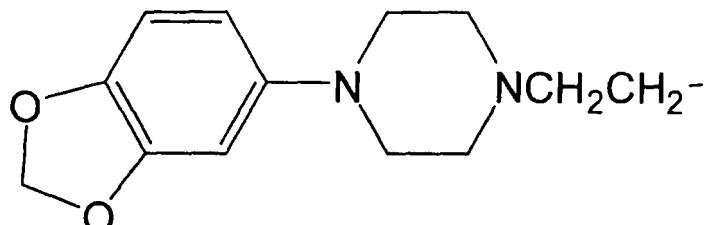
10 17. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:



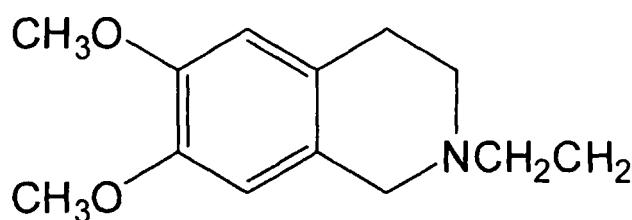
20 18. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:



19. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:



45 20. Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de los radicales R₂ a R₆ es H y R_aR_bN-(CH₂)_m es:



55 21. Compuesto según la reivindicación 1, donde:

R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno; y

R_aR_bN es un amino cíclico o un anillo imido.

22. Compuesto según la reivindicación 21, donde:

R_aR_bN es un amino cíclico.

65 23. Compuesto según la reivindicación 21, donde:

R_aR_bN es un anillo imido.

ES 2 274 020 T3

24. Compuesto según la reivindicación 1, donde:

- 5 R_6 es hidrógeno;
R₄ y R₅ juntos son metilendioxilo; y
R₂ es hidrógeno.

25. Compuesto según la reivindicación 24, donde:

- 10 R₃ es nitro, amino, metilo, cloro, ciano, acetoxilo o acetilamino.

26. Compuesto según la reivindicación 1, donde:

- 15 Cada uno de los radicales R₅ y R₆ son hidrógeno;
R₃ es hidrógeno;

20 R₂ es (3-cloro-n-propil)dimetilsililo, tert-butildimetsililo, acetoximetilo, ciano, formiletenilo, etoxicarboniletenilo, cianoetenilo, 2,2-dicanoetenilo, (2-ciano-2-etoxicarbonil)etenilo, etoxicarboniletilo, metilo, etilo o n-propilo; y

25 R₄ es hidroxilo, acetoxilo, amino, nitro, ciano, cloro, bromo, fluoro, alquilo inferior, alquilo superior, alcoxilo inferior, carbamoiloxilo o formilo.

27. Compuesto según la reivindicación 26, donde:

- 30 R₂ es etilo; y
R₄ es carbamoiloxilo.

28. Compuesto según la reivindicación 27, donde:

35 R₄ es 1-piracínilcarboniloxilo, 4-(i-propilaminocarbonilmetil)-1-piracínil-carboniloxilo, o [4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxilo.

29. Compuesto según la reivindicación 1, donde:

- 40 Cada uno de los radicales R₂, R₅ y R₆ son hidrógeno;

45 R₃ es amino, nitro, ciano, halo, OH, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior, 1-piperidino, 1-morfolino, aminometilo, alquilaminometilo inferior, cicloalquilaminometilo, dialquilaminometilo inferior, aminometilo cíclico, acetoxilo, acetilamino, alcoximetilo inferior, omega hidroxialquilaminometilo inferior o cianometilo; y

50 R₄ es hidroxilo, acetoxilo, ciano, nitro, amino, halo, formilo, alcoxilo inferior o carbamoiloxilo.

30. Compuesto según la reivindicación 1, donde:

- 55 Cada uno de los radicales R₂, R₃, R₅ y R₆ son hidrógeno; y
R₄ es -OC(O)alquilo₁₋₂₀-

31. Composición farmacéutica útil para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, cuya composición comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

32. Composición farmacéutica según la reivindicación 31 que es adecuada para la administración oral.

33. Composición farmacéutica según la reivindicación 31 que es adecuada para la administración intravenosa.

34. Composición farmacéutica según la reivindicación 31 que es adecuada para la administración intramuscular.

35. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente.

65 36. Uso según la reivindicación 35, donde el animal es humano.

37. Uso según la reivindicación 35 ó 36, donde el compuesto se administra oralmente.

ES 2 274 020 T3

38. Uso según la reivindicación 35 ó 36, donde el compuesto se administra intravenosamente.

39. Uso según la reivindicación 35 ó 36, donde el compuesto se administra parenteralmente.

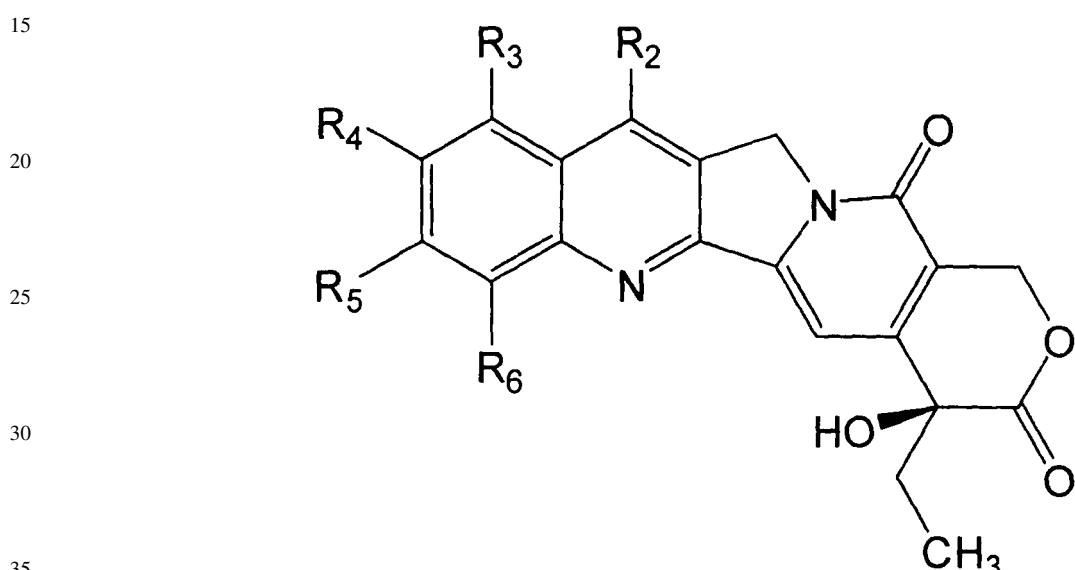
5 40. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende reaccionar:

(a) un compuesto de fórmula R-C(O)X, donde:

10 R es $R_aR_bN(CH_2)_2$ tal como se ha definido en la reivindicación 1, y

X es hidroxilo, cloruro o R-C(O)-O, con:

(b) un compuesto de fórmula:



donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son tal y como se ha definido en la reivindicación 1.

40 41. Procedimiento según la reivindicación 40, donde la reacción tiene lugar en presencia del agente de acoplamiento, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida y el catalizador, 4-(dimetilamino)piridina.

45

50

55

60

65