

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/154574 A1

(43) Fecha de publicación internacional
15 de diciembre de 2011 (15.12.2011)

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 491/147 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2011/070371

(22) Fecha de presentación internacional:

23 de mayo de 2011 (23.05.2011)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201030886 8 de junio de 2010 (08.06.2010) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA** [ES/ES]; CTT - Edificio 11 y 12, Camino de Vera, E-46022 Valencia (ES). **INSTITUT DE RECERCA DE L'HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON** [ES/ES]; Passeig Vall d'Hebron, 119-129, E-08035 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **CORMA CANÓS, Avelino** [ES/ES]; Instituto de Tecnología Química, Campus Universitario Politécnico, Avenida de los Naranjos, E-46022 Valencia (ES). **DÍAZ CABAÑAS, María José** [ES/ES]; Instituto de Tecnología Química, Campus Universitario Politécnico, Avenida de los Naranjos, E-46022 Valencia (ES). **RODRÍGUEZ BERNÁ, Guillermo** [ES/ES]; Instituto de Tecnología Química, Campus Universitario Politécnico, Avenida de los Naranjos, E-46022 Valencia (ES). **SCHWARTZ**

NAVARRO, Simó [ES/ES]; Institut de Recerca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, E-08035 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: CAMPTOTHECIN DERIVATIVES AS ANTITUMOURAL AGENTS

(54) Título : DERIVADOS DE CAMPTOTECINA COMO AGENTES ANTITUMORALES

(57) Abstract: The invention relates to a series of *N*-substituted 9-(amidomethyl)-10-hydroxycamptothecin derivatives and *N*-substituted 9-(imidomethyl)-10-hydroxycamptothecin derivatives, that act as antitumoural agents, with a possible application as drugs for curing, stopping or palliating tumours or cancer, such as cancer of the uterus. The invention also relates to the method for the synthesis of said camptothecin derivatives and to the use of said derivatives as antitumoural agents.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una serie derivados de derivados de 9- (amidometil) - 10-Hidroxycamptotecinas *N*-sustituídos y 9-(imidometil) - 10- Hidroxycamptotecinas *N*-sustituídos, que actúan como agentes antitumorales, con posible aplicación como fármacos para curar, detener o paliar tumores o cáncer, tales como el cáncer de útero. Del mismo modo, la presente invención, se refiere al procedimiento de síntesis de dichos derivados de la Camptotecina y al uso de los mismos como agentes antitumorales.



WO 2011/154574 A1

Derivados de Camptotecina como agentes antitumorales.

La presente invención se refiere a una serie derivados de 9-(amidometil)-10-Hidroxicamptotecinas N-sustituidos y 9-(imidometil)-10-Hidroxicamptotecinas N-sustituidos, que actúan como agentes antitumorales, con aplicación dentro del ámbito de la industria farmacéutica como fármacos para curar, detener o paliar tumores o cáncer, tales como el cáncer de útero.

Del mismo modo, la presente invención, se refiere al procedimiento de síntesis de dichos derivados de la Camptotecina y al uso de los mismos como agentes antitumorales.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La 20-(S)-Camptotecina (CPT), con nomenclatura IUPAC : (S)-4-Etil-4-hidroxi-1 H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona), y sus derivados sintéticos, se encuentran entre los agentes antitumorales más prometedores que actualmente se conocen.

La CPT es un alcaloide fitotóxico aislado por primera vez de los extractos de una planta ornamental de origen chino, como se describe en *Wall et al., J. Am. Chem. Soc., vol. 88(16), pp. 3888-3890, (1966)*. A principios de los años 70, los estudios iniciales, centrados en el mecanismo de acción de la CPT, determinaron que la actividad citotóxica del alcaloide podría producirse debido a la capacidad de inhibir la síntesis de ADN y ARN. Se observó que dicha inhibición se producía de forma reversible, pero aumentando la concentración y el tiempo de exposición de la CPT el bloqueo de las secuencias se volvía irreversible. Las conclusiones generales determinaron que la CPT es selectiva en la fase S del ciclo celular, detiene la fase G₂ e induce la fragmentación del ADN cromosomal.

La CPT presenta una estructura pentacíclica con un centro asimétrico en el anillo E y una configuración 20(S). La molécula está formada por un núcleo de quinolina (anillos A y B) unido a un anillo de piridona (anillo D) y con un anillo de lactona de 6 átomos de carbono (anillo E) que presenta un grupo hidroxilo de configuración S.

La CPT se considera uno de los agentes con mayor potencia antitumoral *invitro* que se conoce, sin embargo, sus aplicaciones terapéuticas se ven comprometidas debido a su nula solubilidad en agua y su extrema toxicidad. La mayoría de estos efectos adversos se deben a la rápida inactivación que sufre el alcaloide en condiciones fisiológicas al abrirse el anillo de lactona para dar lugar a su forma de carboxilato. Si bien, la forma abierta del compuesto pasa a ser soluble en agua, su actividad antitumoral se pierde y la estructura de carboxilato es fácilmente filtrada por los riñones, produciendo, entre otros daños, cistitis hemorrágica severa y extrema mielosupresión.

Basándose en los estudios que relacionan la actividad antitumoral de la CPT y su estructura química, en las últimas dos décadas se han sintetizado numerosos derivados con el objetivo de mejorar la actividad citotóxica del fármaco. En este aspecto, las sustituciones que se han llevado a cabo en las posiciones 7 y 9 del anillo quinolínic de la CPT han demostrado ser favorables para aumentar la potencia antitumoral del alcaloide.

Posiblemente, y debido a su actual uso clínico, el Topotecan (9-dimetilaminometil-10-hidroxiCPT), es uno de los derivados de la CPT más representativos del potencial farmacológico de la sustitución en la posición 9. De igual modo, su metodología de obtención mediante la reacción de Mannich ha permitido desarrollar numerosas modificaciones aminometílicas recogidas en la literatura, con comportamientos terapéuticos dispares. Sin embargo, no existen precedentes en la obtención de derivados amidometílicos, ni imidometílicos en mencionada posición que deberían ofrecer un aumento del carácter lipofílico de la molécula, así como una densidad electrónica diferente

en función de la sustitución que sufre el átomo de nitrógeno como metilo, dimetilo, amida o imida. Aspectos que deberían ser considerados y estudiados para futuros desarrollos de CPT.

La optimización del comportamiento citotóxico de la molécula de CPT, pasa por la aplicación de rutas sintéticas alternativas enfocadas hacia la obtención de nuevos derivados, capaces de ofrecer nuevas conclusiones sobre el actividad farmacológica del alcaloide, tanto en el ámbito de la toxicidad, actividad antitumoral, estabilidad y resistencia tumoral.

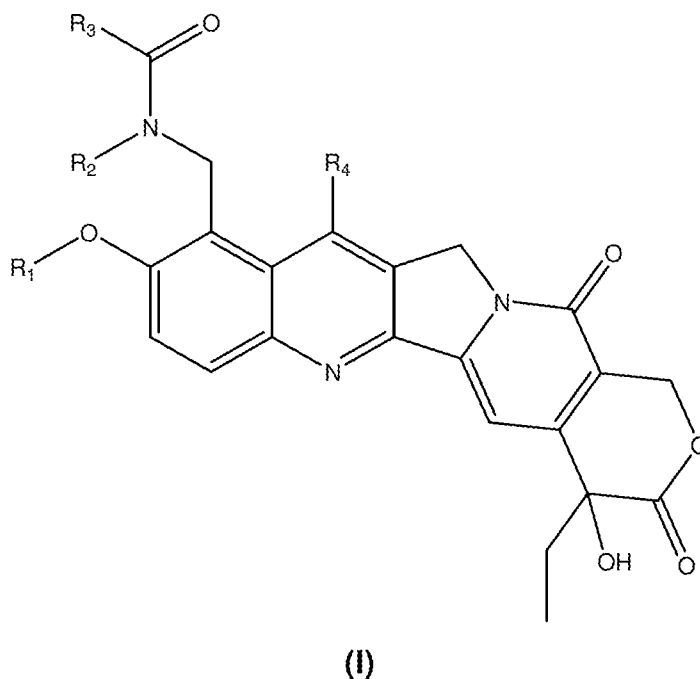
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una serie derivados de 9-(amidometil)-10-Hidroxicamptotecinas N-sustituidos y 9-(imidometil)-10-Hidroxicamptotecinas N-sustituidos, que actúan como agentes antitumorales, con posible aplicación dentro del ámbito de la industria farmacéutica, como fármacos para curar, detener o paliar tumores o cáncer, tales como el cáncer de tipo epitelial como por ejemplo y sin sentido limitativo el cáncer de útero, por tanto, la invención se refiere al uso de estos compuestos como agentes antitumorales. Además, la presente invención se refiere al procedimiento de síntesis de dichos derivados de la Camptotecina en un único paso, generados *insitu*, con el núcleo de 10-HidroxiCPT o derivados del mismo.

La presente invención permite la obtención de nuevos derivados de la CPT mediante la reacción de amidometilación de Tscherniac-Einhorn de forma eficiente y altamente viable.

De esta manera, la metodología descrita permite introducir de forma sencilla nuevos grupos funcionales de distinta naturaleza, inaccesibles mediante otras rutas sintéticas y susceptibles de aportar un comportamiento favorable en la actividad antitumoral de la CPT.

Por lo tanto un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



donde:

R^1 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{10} ,

R^2 se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , $-COR^7$, $-COOR^8$, arilo o heterocíclico,

R^3 se selecciona de la lista que comprende un grupo alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , $-NR^5R^6$, $-COR^7$, $-COOR^8$, arilo, heterocicloalquilo o unido a R^2 formado un heterocicloalquilo,

R^5 , R^6 y R^8 , son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{10} , y

R^7 se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} o arilo,

o sus sales, isómeros o solvatos.

El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término “alquenilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4, y que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Los radicales alquénilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término “alquínilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4, y que contienen uno o más enlaces carbono-carbono triples, por ejemplo, 1-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo, etc.

El término “arilo” se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, por ejemplo un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcóxicarbonilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere, en la presente invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 15 miembros, que está insaturado, saturado o parcialmente saturado, y que consiste en átomos de carbono y al menos en un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente tiene de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos y más preferiblemente de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para el propósito de esta invención el heterociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir anillos fusionados. Los átomos de nitrógeno, carbono y azufre del radical heterocíclico opcionalmente pueden estar oxidados; los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de heterociclos pueden ser, no limitativamente: azepinas, indoles, imidazoles, isotiazoles, tiadiazoles, furano, tetrahydrofurano, benzimidazol, benzotiazol, piperídina, piperazina, purina, quinolina.

En una realización preferida, es R^1 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1 - C_4 .

En otra realización preferida, R^1 y R^4 se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1 - C_2 .

En otra realización preferida R^1 es hidrógeno o un grupo metilo.

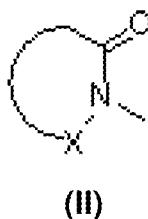
Según otra realización preferida R^4 es hidrógeno o un grupo etilo.

Según otra realización preferida, R^2 es hidrógeno

Según otra realización preferida, R^3 es un grupo alquilo C_1 - C_4 .

En otra realización preferida R^3 es un grupo metilo.

Según otra realización preferida R^3 está unido a R^2 formando un grupo heterocicloalquilo de fórmula general (II):



donde X se selecciona entre un grupo alquilo C_3-C_5 o un grupo carbonilo (-CO).

En otra realización preferida el grupo heterocicloalquilo de fórmula general (II) se selecciona de la lista que comprende pirrolidinona, maleimida, succinimida, hidantoina, glutaridima, urazol y ftalimida, preferiblemente pirrolidinona, maleimida, o ftalimida y más preferiblemente ftalimida.

Según otra realización preferida el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la siguiente lista:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina
- 20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina
- 20(S)-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina
- 20(S)-9-Acetamidometil-10-hidroxicamptotecina
- 20(S)-10-Hidroxi-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-ftalimidomethylcamptotecina.
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida) metilcamptotecina
- 20(S)-9-Acetamidometil-7-Etil-10-hidroxicamptotecina
- 20(S)-10-Hidroxi-7-Etil-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina

Según otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina o

-20(*S*)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida) metilcamptotecina.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales, isómeros o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de

pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, isómeros o solvatos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según definido anteriormente y al menos un adyuvante, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, esta composición además comprende otro principio activo.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sales, isómeros o solvatos de los mismos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, isómeros o solvatos.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, isómeros y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente,

pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, profármaco o solvato del mismo.

En otra realización particular, dicha composición farmacéutica se prepara en forma de una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.).

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento.

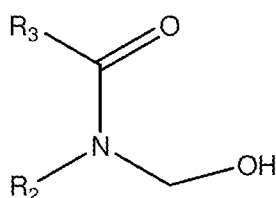
En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como descrito anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Según una realización preferida, el tipo de cáncer es de tejido epitelial.

Según otra realización preferida, el cáncer de tipo epitelial se selecciona de la siguiente lista: cáncer de colon o colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero o endometrio, cáncer y quistes de ovario, cáncer de piel melanoma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico, cáncer de testículo o seminoma, cáncer de garganta o laringe supraglotico, cáncer de vesícula biliar, carcinoma microcítico pulmonar o cáncer broncogénico de células pequeñas, cáncer de estómago o gástrico, cáncer de páncreas o pancreático, leucemia leucosis y cáncer a la sangre o hematológico, cáncer y

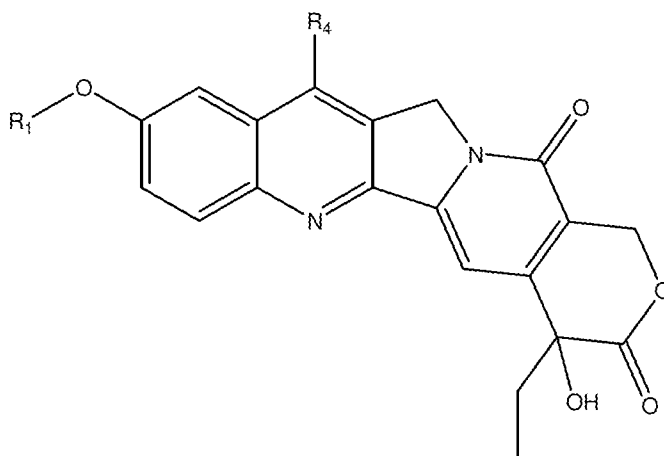
tumor cerebral o intracraneal, cáncer de hígado o hepático, cáncer de vejiga, cáncer de esófago o esofágico y cáncer oral o bucal de lengua y piso.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula general (IV):


$$(III)$$

donde:

R^2 y R^3 se definieron anteriormente,
con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

donde R^1 y R^4 se definieron anteriormente.

Según una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en medio ácido.

El proceso presentado en la presente invención, muestra rendimientos óptimos para el desarrollo industrial y posibles procesos de escalado.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

1. Síntesis de los compuestos de fórmula (I)

Los ejemplos descritos a continuación representan algunos de los derivados incluidos en la presente invención así como su metodología de preparación.

Los derivados detallados en los siguientes ejemplos fueron preparados a partir de los correspondientes productos comerciales, 20(S)-10-Hidroxiamptotecina o 20(S)-7-Etil-10-Hidroxiamptotecina y N-hidroximetilamidas o N-Hidroximetilimidaz.

Generalmente, varios disolventes permiten desarrollar la reacción, entre ellos, diclorometano, ácido acético, nitrometano, DMF. De igual modo la temperatura de la reacción permite un rango amplio de posibilidades y no es necesario limitarla a 0 °C

1.1. Preparación de la 20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina.

N-(Hidroximetil)ftalamida (100mgrs, 0.56mmol) se añadieron poco a poco a una disolución continuamente agitada de 10-Hidroxicamptotecina (204mgrs, 1eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido obtenido puede considerarse suficientemente puro para ser utilizado en pasos posteriores, obteniéndose 261mgrs.

Rendimiento: 89%. ¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ: 0.87 (t, 3H, -CH₃, J=7.4 Hz); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH₂); 5.23 (s, 2H, -CH₂-N); 5.26 (s, 2H, -CH₂-17); 5.41 (s, 2H, -CH₂-5); 6.48 (s, 1H, -OH); 7.26 (s, 1H, H-14); 7.45 (d, 1H, 1Ar, J=9.2Hz, H-11); 7.82 (s, 4H, -Ftal-4); 8.01 (d, 2H, 1Ar, J= 9.1Hz, H-12); 8.87 (s, 1H, 1Ar, H-7); 10.48 (s, 1H, -OH). ¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 8.12, 30.61, 33.51, 50.68, 65.622, 72.75, 113.64, 118.60, 122.65, 123.36, 126.55, 129.06, 130.19, 130.99, 131.90, 134.77, 143.64, 146.13, 149.34, 150.40, 155.65, 157.20, 167.94, 172.87.

1.2. Preparación de la 20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina.

N-Hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidroftalimida (75 mgrs, 0.41mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación 10-Hidroxicamptotecina (151 mgrs, 1eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyentes: CH₂Cl₂:CH₃OH 100:5) para obtener 197 mgrs. (0.37 mmol) de un sólido amarillo.

Rendimiento 91% ¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ: 0.87 (t, 3H, -CH₃, J=7.4 Hz); 1.64 (bs, 4H, Phth-4); 1.81-1.91 (m, 2H, -CH₂); 2.19 (bs, 4H, Phth-4); 5.01 (s, 2H, CH₂-N); 5.26 (s, 2H, CH₂-17); 5.41 (s, 2H, -CH₂-5); 7.25 (s, 1H, H-14); 7.45 (d, 1H, 1Ar, J=9.2Hz, H-11); 8.0 (d, 1H, 1Ar, J= 9.1Hz, H-12); 8.78 (s, 1H, 1Ar, H-7); 10.44 (s, 1H, -OH). ¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.73, 19.41, 20.77, 30.18, 32.31, 50.29, 65.21, 72.36, 95.85, 113.62, 118.18, 122.27, 126.18, 128.63, 129.71, 130.54, 140.85, 143.22, 145.74, 148.89, 150.02, 155.20, 156.81, 170.35, 172.50.

1.3. Preparación de la 20(S)-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina.

N-Hidroximetilmaleimida (60 mgrs, 0.47mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 10-Hidroxycamptotecina (172 mgrs, 1eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH 100:5) para dar 109 mgrs. (0.23 mmol).

Rendimiento 50% ¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ: 0.87 (t, 3H, -CH₃, J=7.3 Hz); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH₂); 5.04 (s, 2H, -CH₂-N); 5.26 (s, 2H, -CH₂-17); 5.41 (s, 2H, -CH₂-5); 6.50 (s, 1H, -OH); 6.98 (s, 2H, CH=CH, -Mal-2); 7.26 (s, 1H, H-14); 7.47 (d, 2H, 1Ar, J= 9.1Hz, H-11); 8.01 (d, 1H, 1Ar, J=9.1Hz H-12); 8.75 (s, 1H, H-7); 10.49 (s, 1H, -OH). ¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.71, 30.18, 32.61, 38.56, 48.56, 50.29, 54.83, 65.20, 72.36, 95.93, 113.22, 118.19, 122.26,

126.03, 128.58, 129.83, 130.58, 134.46, 143.21, 145.73, 148.93, 150.05, 155.23, 156.84, 170.73, 172.52.

1.4. Preparación de la 20(S)-9-Acetamidometil-10-hidroxicamptotecina.

N-(hidroximetil)acetamida (25 mgrs, 0.28mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 10-Hidroxicamptotecina (102 mgrs, 1eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH 100:5) para obtener 79 mgrs. (0.18 mmol) de un sólido amarillo.

Redimiento 64% ¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ: 0.88 (t, 3H, -CH₃, J=7.5 Hz); 1.85 (s, 5H, -CH₂-,N(O)CH₃); 4.65 (d, 2H,-CH₂N-, J=4.8Hz); 5.26 (s, 2H, -CH₂-17); 5.42 (s, 2H, -CH₂-5); 6.51 (s, 1H, -OH); 7.26 (s, 1H, H-14); 7.52 (d, 2H, 1Ar, J= 9.1Hz, H-11); 8.02 (d, 1H, 1Ar, J=9.1Hz, H-12);8.48 (t, 1H, -NHC(O)-, J=5.1Hz); 8.68 (s, 1H, 1Ar, H-7); 10.71 (s, 1H, -OH). ¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.76, 22.19, 30.19, 33.28, 65.21, 72.36, 95.87, 116.34, 118.23, 122.96, 126.31, 128.53, 129.97, 130.43, 143.55, 145.75, 149.06, 150.03, 154.97, 156.81, 170.26, 172.48.

1.5. Preparación de la 20(S)-10-Hidroxi-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina.

1-(Hidroximetil)-2-Pirrolidinona (35 mgrs, 0.30mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 10-Hidroxicamptotecina (110 mgrs, 1eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH 100:5) para obtener 102 mgrs. (0.22 mmol) de sólido amarillo.

Rendimiento 74% ¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ: 0.88 (t, 3H, -CH₃, J=7.3 Hz); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH₂); 2.08-2.16 (m, 2H, -CH₂-Me(O)-); 2.24-2.30 (m, 2H, -CH₂(O)-); 3.17-3.26 (m, 2H, -CH₂-N-); 4.81 (s, 2H, -CH₂-N); 5.26 (s, 2H, -CH₂-17); 5.47 (s, 2H, -CH₂-5); 6.96 (s, 1H, H-14); 7.55 (d, 1H, 1Ar, J=9.1Hz, H-11); 8.04 (d, 2H, 1Ar, J= 9.1Hz, H-12); 8.76 (s, 1H, 1Ar, H-7). ¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.72, 17.10, 28.86, 30.17, 35.82, 46.08, 50.24, 65.20, 72.36, 95.87, 114.01, 118.23, 122.37, 126.23, 128.60, 130.14, 130.75, 143.53, 145.71, 149.13, 149.99, 155.44, 156.76, 172.50, 173.97.

1.6. Preparación de la 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-ftalimidomethylcamptotecina.

N-(Hidroximetil)ftalamida (60 mgrs, 0.34mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxycamptotecina (133mgrs, 1eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH 100:5) para obtener 180 mgrs. (0.33mmol).

Rendimiento: 97% ¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ: 0.88 (t, 3H, -CH₃, J=7.3 Hz); 1.41 (t, 3H, -CH₃, J=7.5 Hz); 1.82-1.91 (m, 2H, -CH₂-); 5.031 (s, 2H, -CH₂-N-); 5.36 (s, 2H, -CH₂-17); 5.43 (s, 2H, -CH₂-5); 6.52 (s, 1H, -OH); 7.25 (s, 1H, H-14); 7.40 (d, 1H, 1Ar, J=9.2Hz, H-11); 7.80 (s, 4H, -Ftal-4); 8.01 (d, 2H, 1Ar, J= 9.2Hz, H-12); 10.46 (s, 1H, -OH). ¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.72, 13.71,

25.81, 30.19, 36.46, 65.24, 72.38, 95.70, 113.83, 118.04, 121.15, 122.80, 128.71, 130.71, 131.50, 132.21, 134.31, 144.18, 145.07, 146.31, 148.12, 150.07, 156.14, 156.81, 167.54, 172.53.

1.7. Preparación de la 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina.

N-Hidroximetilmaleimida (55mgrs, 0.43mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxycamptotecina (168mgrs, 1eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH 100:5) para obtener 143 mgrs. (0.29 mmol).

Rendimiento 66% ¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ: 0.87 (t, 3H, -CH₃-19, J=7.3 Hz); 1.37 (t, 3H, -CH₃, J=7.5 Hz); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH₂-18); 5.1 (s, 2H, -CH₂-N-); 5.33 (s, 2H, -CH₂-17); 5.42 (s, 2H, -CH₂-5); 6.5 (s, 1H, OH); 6.93 (s, 2H, -CH=CH-); 7.24 (s, 1H, H-14); 7.42 (d, 1H, 1Ar, J=9 Hz, H-11); 8.02 (d, 1H, 1Ar, J=9 Hz, H-12). ¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.70, 13.68, 25.60, 30.15, 36.06, 48.55, 50.00, 65.21, 72.37, 95.76, 113.57, 118.01, 121.14, 128.57, 130.66, 132.18, 134.32, 144.03, 144.99, 146.26, 148.08, 150.08, 156.22, 156.82, 170.74, 172.56.

1.8. Preparación de la 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida) metilcamptotecina.

N-Hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidroftalimida (65 mgrs, 0.35mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-

Hidroxicamptotecina (137 mgrs, 1eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH 100:5) para obtener 187 mgrs. (0.33 mmol) de sólido amarillo.

Rendimiento 96% ¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆) δ: 0.87 (t, 3H, -CH₃-19, J=7.2 Hz); 1.37 (t, 3H, -CH₃, J=7.2 Hz); 1.65 (s, 4H, -CH₂-CH₂-, 4-Phth); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH₂-18); 2.17 (s, 4H, -CH₂-CH₂-, 4Phth); 5.08 (s, 2H, -CH₂-N-); 5.33 (s, 2H, CH₂-17); 5.42 (s, 2H, -CH₂-5); 6.5 (s, 1H, OH); 7.23 (s, 1H, H-14); 7.41 (d, 1H, 1Ar, J=9 Hz, H-11); 8.0 (d, 1H, 1Ar, J=9 Hz); 10.44 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ- 7.72, 13.71, 19.39, 20.82, 25.61, 30.16, 35.87, 38.63, 48.56, 49.99, 54.88, 65.23, 72.37, 95.68, 113.85, 118.85, 121.15, 128.63, 130.60, 132.12, 140.63, 144.15, 144.99, 146.28, 148.04, 150.06, 156.16, 156.80, 170.38, 172.53.

1.9. Preparación de la 20(S)-9-Acetamidometil-7-Etil-10-hidroxicamptotecina.

N-(hidroximetil)acetamida (32 mgrs, 0.36mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxicamptotecina (140 mgrs, 1eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH 100:5) para obtener 128 mgrs. (0.28 mmol) de un sólido amarillo.

Rendimiento 77% $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO-d_6) δ : 0.87 (t, 3H, $-\text{CH}_3$ -19, $J=7.5$ Hz); 1.33 (t, 3H, $-\text{CH}_3$, $J=7.3$ Hz); 1.84 (s, 5H, (3H+2H), $\text{CH}_3\text{CO-}$, $-\text{CH}_2$ -18); 3.13-3.17 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -); 4.67 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{N-}$); 5.31 (s, 2H, $-\text{CH}_2$ -17); 5.42 (s, 2H, $-\text{CH}_2$ -5); 6.51 (s, 1H, $-\text{OH}$); 7.23 (s, 1H, H-14); 7.54 (d, 2H, 1HAr, $J=9$ Hz, H-11); 8.05 (d, 2H, 1H-Ar, $J=9$ Hz, H-12); 8.08 (s, 1H, NHCO). $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ - 7.74, 14.83, 22.24, 24.40, 30.19, 35.80, 49.97, 65.22, 72.36, 95.72, 115.20, 118.06, 121.65, 128.05, 130.48, 132.14, 144.12, 145.38, 146.25, 148.15, 150.06, 156.43, 156.79, 169.37, 172.51.

1.10. Preparación de 20(S)-10-Hidroxi-7-Etil-9-(2-pirrolidinona) metilcamptotecina.

1-(Hidroximetil)-2-Pirrolidinona (30 mgrs, 0.26mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxycamptotecina (102 mgrs, 1eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C , la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ 100:5) para obtener 103 mgrs (0.21 mmol) de un sólido amarillo.

Rendimiento 81%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO-d_6) δ : 0.87 (t, 3H, $-\text{CH}_3$ -19, $J=7.2$ Hz); 1.29 (t, 3H, $-\text{CH}_3$, $J=7.2$ Hz); 1.77-1.91 (m, 4H (2H+2H), $\text{Me-CH}_2\text{-Me}$, 2H-Cy; CH_2 -, 2H-18); 2.31 (t, 2H, $-\text{CH}_2$ -, 2H-Cy, $J=8.2$ Hz); 3.03-3.17 (m, 4H (2H+2H), CH_2 -, 2H-Et; $\text{CH}_2\text{-NC(O)}$, 2H-Cy); 4.85 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-N-}$); 5.3 (s, 2H, $-\text{CH}_2$ -17); 5.42 (s, 2H, CH_2 -5); 6.51 (s, 1H, OH); 7.23 (s, 1H, H-14); 7.57 (d, 1H, 1Ar, $J=9.2$ Hz, H-11); 8.08 (d, 2H, 1Ar, $J=9.2$ Hz, H-12); 10.68 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ - 7.71, 14.75, 17.46, 24.11, 30.15, 30.80, 45.15, 48.56, 50.03, 54.88, 65.22, 72.36, 95.75, 112.80, 118.10, 121.42, 128.20,

130.69, 132.69, 144.23, 145.49, 146.23, 148.32, 150.02, 156.78, 156.95, 172.53, 173.97

2. Estudios farmacológicos

2.1. Estudios de actividad citotóxica en células HeLa.

La actividad citotóxica de los análogos que describe la presente invención fue probada utilizando líneas tumorales HeLa para establecer la eficacia antitumoral de los mismos. El ensayo *invitro* de actividad se realizó como se detalla a continuación.

Las células tumorales tipo HeLa fueron tratadas con los derivados de CPT (20-(S)-camptotecina) en dosis conocidas entre 0.025 μ M y 2.5 μ M durante 72 horas. Al final del periodo de incubación, 5 mg/mL de disolución de MTT se añadió a los pocillos y 4 horas más tarde los cristales fueron disueltos con DMSO y espectrofotométricamente medidos a 590 nm. La viabilidad celular se calculó comparando la absorbancia de cada concentración con el cultivo celular no tratado (viabilidad 100%) y con el cultivo celular tratado con 10% de DMSO (viabilidad 0%). Los valores de IC₅₀ fueron estimados utilizando una regresión no lineal con el software GraphPad Prism (v5).

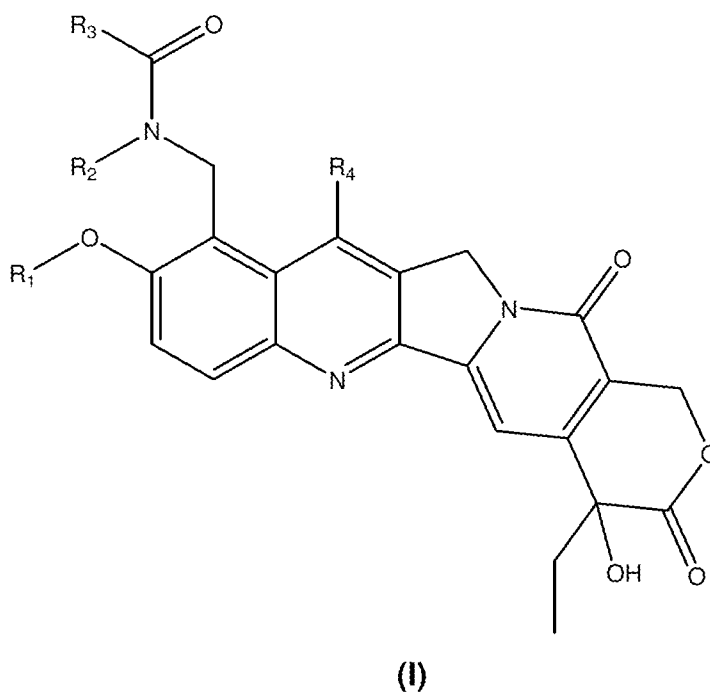
La tabla 1 representa los valores de IC₅₀ (concentración de producto capaz de inhibir el 50% del cultivo celular tumoral). Los valores de IC₅₀ del Topotecan también fueron ensayados con el objetivo de establecer comparaciones en la actividad. La metodología utilizada en el mencionado ensayo puede ser utilizada en otras líneas tumorales.

Derivados de CPT	IC50 (μM) HeLa
Topotecan	0.39
20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina	0.68
20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina	0.11
20(S)-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina	14.40
20(S)-9-Acetamidometil-10-hidroxycamptotecina	3.35
20(S)-10-Hidroxi-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina	6.01
20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-ftalimidomethylcamptotecina	0.72
20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida) metilcamptotecina	0.032
20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina	0.70
20(S)-9-Acetamidometil-7-Etil-10-hidroxycamptotecina	1.11
20(S)-10-Hidroxi-7-Etil-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina	1.65

Tabla 1: Actividad antitumoral "invitro" de los derivados de CPT

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



donde:

R^1 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{10} ,

R^2 se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, un grupo alquilo C_1 - C_{10} , alquenilo C_2 - C_{10} , alquinilo C_2 - C_{10} , $-COR^7$, $-COOR^8$, arilo o heterocíclico,

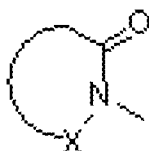
R^3 se selecciona de la lista que comprende un grupo alquilo C_1 - C_{10} , alquenilo C_2 - C_{10} , alquinilo C_2 - C_{10} , $-NR^5R^6$, $-COR^7$, $-COOR^8$, arilo, heterocicloalquilo o unido a R^2 formado un heterocicloalquilo,

R^5 , R^6 y R^8 , son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_{10} , y

R^7 se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, alquilo C_1 - C_{10} o arilo,

o sus sales, isómeros o solvatos.

2. Compuesto según la reivindicación 1 donde R^1 y R^4 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1 - C_4 ,
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R^1 y R^4 se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1 - C_2 .
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 es hidrógeno o un grupo metilo.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^4 es hidrógeno o un grupo etilo.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^2 es hidrógeno.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R^3 es un grupo alquilo C_1 - C_4 .
8. Compuesto según la reivindicación 7, donde R^3 es un grupo metilo.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^3 está unido a R^2 formando un grupo heterocicloalquilo de fórmula general (II):



(II)

donde X se selecciona entre un grupo alquilo C₃-C₅ o un grupo carbonilo (-CO).

10. Compuesto según la reivindicación 9, donde el grupo heterocicloalquilo de fórmula general (II) se selecciona de la lista que comprende pirrolidinona, maleimida, succinimida, hidantoina, glutaridima, urazol y ftalimida.

11. Compuesto según la reivindicación 10, donde el grupo heterocicloalquilo es pirrolidinona, maleimida, o ftalimida.

12. Compuesto según la reivindicación 11, donde el grupo heterocicloalquilo es ftalimida.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que se selecciona de la siguiente lista:

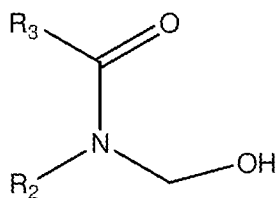
- a. 20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina
- b. 20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina
- c. 20(S)-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina
- d. 20(S)-9-Acetamidometil-10-hidroxicamptotecina
- e. 20(S)-10-Hidroxi-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina
- f. 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-ftalimidomethylcamptotecina.
- g. 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-maleimidometilcamptotecina
- h. 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina
- i. 20(S)-9-Acetamidometil-7-Etil-10-hidroxicamptotecina, o
- j. 20(S)-10-Hidroxi-7-Etil-9-(2-pirrolidinona)metilcamptotecina

14. Compuesto según la reivindicación 13, que se selecciona de entre:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida)metilcamptotecina o
20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-(3,4,5,6-tetrahidroftalimida) metilcamptotecina.

15. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un medicamento.
16. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
17. Uso según la reivindicación 16 donde el tipo de cáncer es de tejido epitelial.
18. Uso según la reivindicación 17, donde el cáncer de tipo epitelial se selecciona entre cáncer de colon o colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero o endometrio, cáncer y quistes de ovario, cáncer de piel melanoma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico, cáncer de testículo o seminoma, cáncer de garganta o laringe supraglotico, cáncer de vesícula biliar, carcinoma microcítico pulmonar o cáncer broncogénico de células pequeñas, cáncer de estómago o gástrico, cáncer de páncreas o pancreático, leucemia leucosis y cáncer a la sangre o hematológico, cáncer y tumor cerebral o intracraneal, cáncer de hígado o hepático, cáncer de vejiga, cáncer de esófago o esofágico y cáncer oral o bucal de lengua y piso.
19. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
20. Composición según la reivindicación anterior, que además comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
21. Composición según cualquier de las reivindicaciones 19 ó 20, que además comprende otro principio activo.

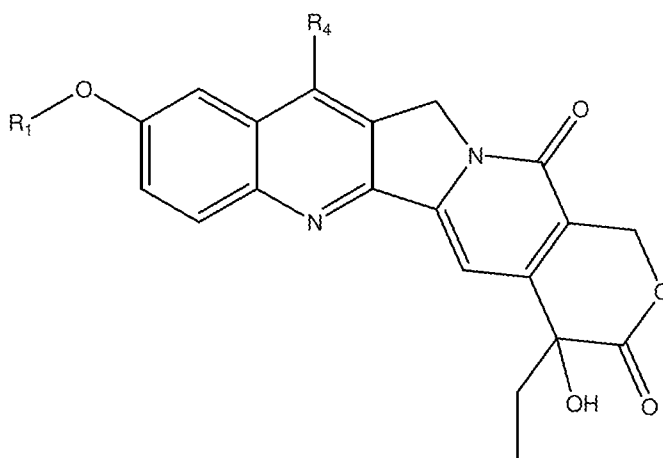
22. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde:

R^2 , R^3 y n se definen como en la reivindicación 1,
con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

donde R^1 y R^4 se definen como en la reivindicación 1.

23. Procedimiento según la reivindicación 22, donde la reacción se lleva a cabo en medio ácido.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2011/070371

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 20090076056 A1 (CZARNIK, A.W.) 19.03.2009, the whole document.	1-23
A	US 5674872 A (JOHNSON, RANDALL KEITH) 07.10.1997, the whole document.	1-23
A	WO 9311770 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 24.06.1993, the whole document.	1-23
A	WO 9214469 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 03.09.1992, the whole document.	1-23
A	WO 9214470 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 03.09.1992,	1-23
A	ZUNINO, F. and col. Current status and perspectives in the development of Camptothecins. Current Pharmaceutical Design. 2002, Vol. 8, N° 27, pages 2505-2520. the whole document.	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28/09/2011

Date of mailing of the international search report
(25/10/2011)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
E. Albarrán Gómez

Telephone No. 91 3493038

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070371

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2009076056 A	19.03.2009	US8026249 B	27.09.2011
-----	-----	-----	-----
US5674872 A	07.10.1997	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO9311770 A	24.06.1993	MX9205766 A	01.06.1993
		CA2125293 A	24.06.1993
		AU2394392 A	19.07.1993
		PT100948 A	31.01.1994
		EP0661977 A	12.07.1995
		EP19920916470	24.07.1992
		JP7501818 T	23.02.1995
-----	-----	-----	-----
WO9214469 A	03.09.1992	MX9200754 A	01.08.1992
		CA2103708 AC	22.08.1992
		AU663312 B	05.10.1995
		AU1461692 A	15.09.1992
		PT100156 AB	31.05.1993
		EP0572557 AB	08.12.1993
		EP19920907833	07.02.1992
		JP6505740 T	30.06.1994
		JP2778632B2 B	23.07.1998
		EP1690542 A	16.08.2006
		EP20050076846	07.02.1992
		EP1707568 AB	04.10.2006
		EP20050076845	07.02.1992
		AT444755 T	15.10.2009
		DK0572557 T	01.02.2010
		ES2334178 T	05.03.2010
		HK1012265 A	07.05.2010
		AT476182 T	15.08.2010
		DK1707568 T	08.11.2010
		ES2349037 T	22.12.2010
-----	-----	-----	-----
WO9214470 A	03.09.1992	CA2104449 A	22.08.1992
		MX9200725 A	01.09.1992
		AU1540692 A	15.09.1992
		PT100154 A	31.05.1993
		EP0572563 A	08.12.1993
		EP19920908199	07.02.1992
		JP6505487 T	23.06.1994
		AU664172 B	09.11.1995
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070371

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D491/147 (2006.01)

C07D491/22 (2006.01)

A61K31/4741 (2006.01)

A61K31/4745 (2006.01)

A61P31/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES2011/070371

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
C07D, A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	US 20090076056 A1 (CZARNIK, A.W.) 19.03.2009, Todo el documento.	1-23
A	US 5674872 A (JOHNSON, RANDALL KEITH) 07.10.1997, Todo el documento.	1-23
A	WO 9311770 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 24.06.1993, Todo el documento.	1-23
A	WO 9214469 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 03.09.1992, Todo el documento.	1-23
A	WO 9214470 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 03.09.1992,	1-23
A	ZUNINO, F. y col. Current status and perspectives in the development of Camptothecins. Current Pharmaceutical Design. 2002, Vol. 8, N° 27, páginas 2505-2520. Todo el documento.	1-23

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
28/09/2011

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
25 de octubre de 2011 (25/10/2011)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
E. Albarrán Gómez

N° de teléfono 91 3493038

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2011/070371

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2009076056 A	19.03.2009	US8026249 B	27.09.2011
-----	-----	-----	-----
US5674872 A	07.10.1997	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
WO9311770 A	24.06.1993	MX9205766 A	01.06.1993
		CA2125293 A	24.06.1993
		AU2394392 A	19.07.1993
		PT100948 A	31.01.1994
		EP0661977 A	12.07.1995
		EP19920916470	24.07.1992
		JP7501818 T	23.02.1995
-----	-----	-----	-----
WO9214469 A	03.09.1992	MX9200754 A	01.08.1992
		CA2103708 AC	22.08.1992
		AU663312 B	05.10.1995
		AU1461692 A	15.09.1992
		PT100156 AB	31.05.1993
		EP0572557 AB	08.12.1993
		EP19920907833	07.02.1992
		JP6505740 T	30.06.1994
		JP2778632B2 B	23.07.1998
		EP1690542 A	16.08.2006
		EP20050076846	07.02.1992
		EP1707568 AB	04.10.2006
		EP20050076845	07.02.1992
		AT444755 T	15.10.2009
		DK0572557 T	01.02.2010
		ES2334178 T	05.03.2010
		HK1012265 A	07.05.2010
		AT476182 T	15.08.2010
		DK1707568 T	08.11.2010
		ES2349037 T	22.12.2010
-----	-----	-----	-----
WO9214470 A	03.09.1992	CA2104449 A	22.08.1992
		MX9200725 A	01.09.1992
		AU1540692 A	15.09.1992
		PT100154 A	31.05.1993
		EP0572563 A	08.12.1993
		EP19920908199	07.02.1992
		JP6505487 T	23.06.1994
		AU664172 B	09.11.1995
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07D491/147 (2006.01)

C07D491/22 (2006.01)

A61K31/4741 (2006.01)

A61K31/4745 (2006.01)

A61P31/00 (2006.01)