



Organización CSA Ltda

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

00 16957

54. TITULO

DERIVADOS DE CAMPTOTECINA QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTI TUMORES

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/435 // 31/40 // 31/35

71. SOLICITANTE

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori

DOMICILIO

ROMA; MILAN, ITALIA (Respectivamente)

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

00-03-08

Oficina de Comunicaciones

AS: 81.979



REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



00 16957

DI
DE
ON

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Italia (Respectivamente)

Departamento o Estado

Ciudad

Roma, Milan (Respectivamente)

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

**Paolo Carminati, Sergio Penco, Lucio Merlini, Franco
Zunino**

Dirección y Domicilio

**Roma, Italia; Milan, Italia; Milan, Italia; Milan,
Italia (Respectivamente).**

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**DERIVADOS DE CAMPTOTECINA QUE TIENEN ACTIVIDAD ANTI
TUMORES**

PROPIEDAD REIVINDICADA
CONVENIO DE PARIS

SI ☒

NO ☐

EP

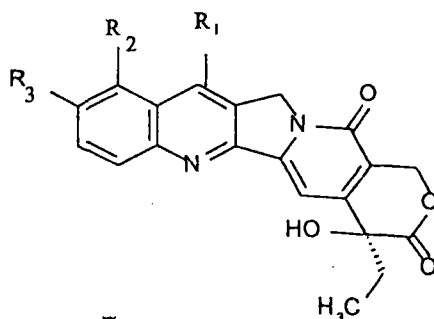
(32) Fecha **99-03-09**

(31) No. Solicitud **99 830 124.6**

CIÓN INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Suministrar derivados de camptotecina de camptotecina de fórmula (I)



Donde los grupos R_1 , R_2 y R_3 son como se definió en la descripción.

Los compuestos de fórmula (I) están dotados con actividad anti tumores y muestran un buen índice terapéutico.

También se divulgan procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y su uso en la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento de tumores, infecciones virales y antiplasmodium alciparum.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C

☐

Recibo de la tasa respectiva \$608.000 (Recibo No. 8,901)

☒

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☐

Extracto para resumen o para publicación según formato

☐

Arte final 12 x 12 cms

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO

Marzo 07, 2000
CPB/hsr.

CC. 170.322 de Btá TP.No. 1003 del C.S.J.

NIT. 204174005-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 8,701
FECHA : FEBRERO 7 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUCUREAL	CUENTA	Nº. PAGO	VAL. PAGO
ENRIQUE & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	000 CUERANT	777700	18,017,000.00

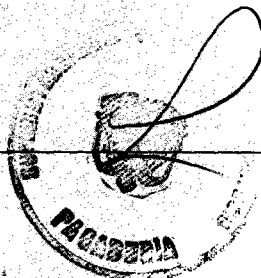
***** CONCEPTO *****

CANT. REENTREGADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 80005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	180,000.00
	TOTAL :	180,000.00

CON: SEISCIENTOS OCHO MIL DÍGOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº.



[Handwritten signature]

Se retiró el folio 4
correspondiente a la tarjeta
para el archivo de propietario
cod 202010 mayo 20100

47

La presente invención se relaciona con compuestos que tienen actividad anti tumores, en particular con nuevos derivados de camptotecinas, procesos para su preparación, su uso como drogas anti tumores y composiciones farmacéuticas que las contienen como ingredientes activos.

Antecedentes de la Invención

La camptotecina es un alcaloide, el cual fue aislado por Wall y otros (J. Am. Chem. Soc. 88, 3888-3890 (1966)) la primera vez del árbol *Camptotoca acuminata*, una planta originaria de China, de la familia de las Nyssaceae..

La molécula consiste de una estructura pentacíclica que tiene una lactona en el anillo E, el cual es esencial para la citotoxicidad.

La droga demostró un amplio espectro de actividad anti tumores, en particular contra tumores del colon, otros tumores sólidos y leucemias, y los primeros ensayos clínicos se llevaron a cabo en los cercanos 70s. Puesto que la Camptotecina (en breve enseguida CPT) tiene baja solubilidad en agua y con el fin de preparar ensayos clínicos, el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) preparó la sal de sodio (NSC100880), la cual es soluble en agua. Los ensayos clínicos en la fase I y II, no se completaron debido a la alta toxicidad mostrada por el compuesto (cistitis hemorrágica, toxicidad gastrointestinal, tal como náuseas, vómito, diarrea, y mielosupresión, especialmente leucopenia y trombocitopenia.

En cualquier caso, la sal de sodio mostró una menor actividad que la CPT, debido a que al pH 7,4, la forma inactiva (anillo abierto)

predomina sobre el activo a lactona (anillo cerrado), el cual predomina a $\text{pH} < 4.0$.

Subsecuentemente, muchos análogos de CPT se sintetizaron con el fin de obtener compuestos con menor toxicidad y mayor solubilidad en agua. Dos drogas se mercadean, Irinotecan (CFIT-11), mercadeada con la Marca Camptosar® por Upjohn y Topotecan, mercadeada con la Marca Hymcamptamint® o Thycantint®, por Smith Kline & Beecham. Otros derivados están en diferentes pasos del desarrollo clínico en la fase II, tal como NSC-603071 (9-aminocamptotecin), g-NC o 9-nitrocamptotecin, una prodroga oral convertida en 9-amino-camptotecins, GG-211 (GI 147211), y DX8591f, la última que es soluble en agua. Todos los derivados identificados hasta la fecha contienen la estructura madre con 5 anillos, esencial para citotoxicidad. Se demostró que las modificaciones en el primer anillo, tal como en el caso de las drogas arriba mencionadas incrementan la solubilidad en agua y permiten una mayor capacidad de tolerancia de la droga.

El Irinotecan soluble en agua fue aprobado para el tratamiento de varios tumores sólidos y ascitas (colon, recto, piel, estómago, seno, células pequeñas y no pequeñas de pulmones, cerviz y cáncer de ovarios y en linfomas no de Hodgkin). Más aún, el Irinotecan resultó activo en tumores sólidos resistentes a Topotecan, vincristina o melfalan y las células MDR-1 resultaron marginalmente resistentes a la droga. El metabolito activo se identificó como los 10-hidróxidos (SN-38), producidos por la acción de carboxilesterasas. CFIT- 11 mostró una buena actividad utilizando diferentes rutas de administración, tales como intraperitoneal, intravenosa, oral (Costin D., Potmhexyl M. Avances en Farmacol. 29B, 51-72 1994).

El CPT- 11 se administró también con cisplatín o etoposide, mostrando un efecto sinérgico, gracias a la habilidad de reducir la reparación de ADN. Además en este caso, sin embargo, una leucopenia grado 3 y 4 leucopenia e inhibidores de Topoisomerasa llevaron a incremento de diarrea (Sinha B.K. (1995), Drogas 49, 11-19, 1995).

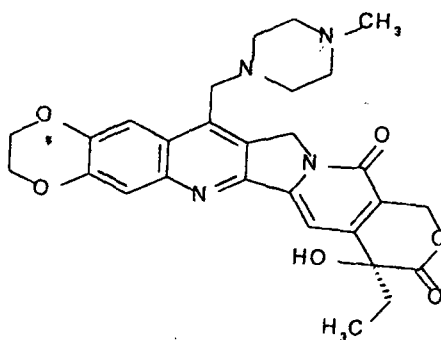
El Topotecan tiene una significativa biodisponibilidad oral. La administración oral probó ser conveniente para alcanzar una prolongada exposición a la droga, sin la necesidad del uso de catéteres temporales. (Rothenberg M.L. Anales de Oncología 8, 837-855, 1997). Además este análogo de CPT soluble en agua mostró actividad contra diferentes tipos de tumores, con diferentes rutas de administración, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, oral. Los resultados más promisorios se obtuvieron con hidrocloreto de Topotecan, infusión intravenosa durante 5 días, en diferentes tumores tales como pulmón de células pequeñas y no pequeñas, ovarios, seno, estómago, hígado, próstata, sarcoma de tejido suave, cabeza y cuello, esófago, resistente a colon-recto, glioblastoma multiforme, leucemias crónicas y agudas. Sin embargo, también en este caso, se presentaron severos efectos colaterales, tales como neutropenia y trombocitopenia, mientras que la toxicidad gastrointestinal, tal como náusea, vómito y diarrea fueron menores.

Se demostró que las principales rutas de transformación y eliminación de la droga comprenden la hidrólisis de lactona y excreción urinaria: de hecho, la forma de lactona es 50% hidrolizada a anillo abierto, 30 minutos después de la infusión. El Topotecan cruza la barrera hematoencefálica 10 minutos después infusión (30% en el fluido cerebroespinal con respecto al plasma). Por el contrario, la camptotecina

no cruza la barrera hematoencefálica en cantidad significativa, probablemente debido a su enlace con proteínas.

El desarrollo clínico de la 9-aminocamptotecina se entorpeció debido a su escasa solubilidad en agua. Recientemente, una dispersión coloidal se preparó, lo cual hizo posible su entrada en el ensayo clínico de fase II. La prolongada exposición (desde 72 horas hasta 21 días) pareció esencial para demostrar actividad anti tumores, debido a su corta vida media (Dahut y otros, 1994). Las respuestas en paciente que sufren de cáncer de colon y recto no tratado, y cáncer de seno y linfomas resistentes, se notaron. La actividad demostrada contra tumores Pgp-positivos sugirió una falta de resistencia transversal contra células resistentes MDR-1. Una vez más, se observó toxicidad de la médula ósea y gastrointestinal.

El Lurtotecan es el análogo más soluble al agua, con una actividad comparable al Topotecan *in vitro*. Dos regímenes fueron adoptados: una infusión de 30 minutos un día durante 5 días cada 3 semanas y una infusión de 72 horas una vez cada 3 semanas. Las respuestas en pacientes que sufren de tumores de cuello, ovarios, seno, hígado se observaron. Además en este caso, se detectó toxicidad hemática. La molécula es la siguiente:



X
8

9-Nitrocamptotecina es una prodroga oral rápidamente convertida en 9-aminocamptotecina después de la administración. Se observaron respuestas en pacientes que sufren de cáncer de páncreas, ovarios, y seno.

No obstante que la mayor parte de las células de tumores es altamente sensible a los inhibidores de topoisomeroasa I, debido a los altos niveles de encimas, algunas líneas de tumores resultaron resistentes. Esto se debe a otros mecanismos, más que a la sobre expresión de genes MDRI y MRP (proteína asociada de resistencia a multidroga) genes y de sus productos, P (Pgp) glicoproteína y MRP proteína, respectivamente, para las cuales el Topotecan o CPT-11 no son muy buenos sustratos, (Kawato Yy otros J. Pharm. Pharmacol. 45, 444-448, (1993)).

De hecho, se observó que algunas células resistentes a tumores contienen formas mutantes de topo I, de acuerdo con esto la formación del complejo topo I-DNA se daña o algunas células fallan en la actividad de carboxilesterasa, necesaria para convertir CPT- 11 en el metabolito activo SN-38 y son consecuentemente resistentes contra esta droga (Rothenberg, 1997, *ibid.*).

Entre las drogas utilizadas en la terapia de tumores, el interés en los inhibidores de encimas de topoisomeroasa I se atribuye a las siguientes consideraciones: a) eficacia contra tumores naturalmente resistentes a las drogas convencionales, inhibidores de topoisomerasa II incluidos; b) los niveles de la encima topo I permanecen elevados en todas las fases del ciclo; c) varios tumores expresan altos niveles de la encima objetivo; d) falta de reconocimiento por las proteínas involucradas en el fenómeno de la resistencia de multidroga (Pgp o MRP) y ausencia del metabolismo mediado de encimas desintoxicantes, asociado al sistema dependiente de

glutathiona (peroxidasa glutathiona y S-transferasa glutathiona) (Gerrits CJH., y otros, Brit. J. Cáncer 76, 952-962).

Una vez que se toman en consideración las potenciales ventajas clínicas de los inhibidores de topoisomerasa I, tanto en términos de actividad anti tumores, ensayada en un amplio rango de tumores, como la pobre inducción de resistencia a fármacos, la presente investigación reclama la identificación de los inhibidores topo I con una menor toxicidad con respecto a la demostrada por las drogas en el mercado o en la fase clínica. Los factores que determinan la relativa potencia de los análogos de camptotecina incluyen: a) la actividad intrínseca de la inhibición de topoisomerasa I; b) vida media de la droga; c) interacción con proteínas de plasma; d) la relación entre la forma activa circulante (lactona) y la no activa (carboxilato); e) sensibilidad a la droga en relación con el flujo de salida de las células mediada por glicoproteína P o MRP; f) estabilidad de enlace con topoisomerasa I (Rothenberg, 1997, *ibid.*).

Entre los principales efectos adversos del Irinotecan y otros derivados de camptotecinas, se han observado la mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal, tal como diarrea y vómito. La diarrea puede tener una temprana o tarde presentación y puede ser un factor limitante de la dosis. El vómito y posterior diarrea se indujeron por varias drogas anti tumores, mientras que la diarrea temprana ocurrió durante o inmediatamente después de que la infusión es casi específica para el Irinotecan y algunos derivados de camptotecina.

Los efectos tóxicos ocurrieron principalmente en el tracto intestinal.

10
7

Con el fin de reducir la diarrea, CPT- 11 se administró en algunos ensayos clínicos, en combinación con loperamida, un opioide sintético, agonista de los receptores entéricos de mu-opioides (Abigerges, 1994; Abigerges, 1995), así como con un inhibidor de las enkefalinasa (acetorfan) o con ondansetron, un antagonista de los receptores 5-HT₃, o con difenidramina, un antagonista de receptores H₁.

Hasta la fecha, los problemas conectados con el uso de derivados de camptotecina como drogas anti tumores puede resumirse en los siguientes ítems:

- camptotecina (CFIT), y varios de sus derivados activos tienen baja solubilidad en agua;
- los subsecuentes derivados se ven poseídos con severos efectos colaterales a nivel gastrointestinal y de médula ósea;
- algunas líneas de tumores desarrollaron resistencia contra inhibidores de topoisomerasa I;
- existe una investigación constante por un mejor índice terapéutico.

La solicitud de patente W097/31003, aquí incorporada a modo de referencia, divulga derivados de camptotecinas sustituidas en las posiciones 7, 9 y 10. La posición 7 proporciona las siguientes sustituciones: -CN, -CH(CN)-R₄, -CH=C(CN)-R₄, -CH₂-CH=C(CN)-R₄, -C(=NOH)-NH₂, -CH=C(NO₂)-R₄, -CH(CN)-R₅, -CH(CH₂NO₂)-R₅, 5-tetrazolil, 2-(4,5-dihidroxazolil), 1,2,4-oxadiazolidin-3-il-5-ona, donde R₄ es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de desde 1 a 6 átomos de carbono, nitrilo, carboxialcoxi. De estos posibles compuestos, W097/31003 permite la divulgación únicamente de derivados de camptotecina que llevan en la posición 7 el grupo -CN y -CH=C(CN)₂, con posiciones 9 y 10 no sustituidas.

De estos compuestos, el mejor probó ser el 7-nitrilo ($R_4 = -CN$), de aquí en adelante denominado CPT 83, con actividad citotóxica en carcinoma de pulmón de células no pequeñas (no-SCLC, H-460). Esta línea de tumores es intrínsecamente resistente a terapia citotóxica y responde únicamente en forma moderada a los inhibidores de topoisomerasa I, no obstante la sobre expresión de la encima objetivo. El CPT 83 es más activo que el Topotecan tomado como compuesto de referencia y en total ofrece un mejor perfil farmacológico, aún en términos de tolerancia, y entonces un mejor índice terapéutico.

El CPT 83 se prepara a través de una ruta de síntesis que comprende la oxidación de 7-hidroximatilcamptotecina a aldehído de camptotecina, la transformación de esta última en oxima y final conversión en nitrilo.

El compuesto de partida y los intermediarios se divulgan en el documento de Sawada y otros. Chem. Pharm. Bull. 39, (10) 2574 (1991). Este documento hace referencia a una familia de patentes con prioridad de 1981, por ejemplo, la solicitud de patente Europea EP 0056692, publicada en 1982, incorporada aquí a modo de referencia. En estas publicaciones se divulgan, entre otros, los compuestos camptotecina 7-aldehído y su oxima. La utilización de estos derivados es proporcionar compuestos con actividad anti tumores que tienen baja toxicidad iniciando a partir de 7-hidroximatilcamptotecina. En el documento publicado en Chem. Pharm. Bull. 39, (10) 2574 (1991), los autores demuestran que, con respecto a la camptotecina, el 7-alquilo y derivados de 7-aciloximatil, los cuales no fueron contemplados en la arriba mencionada solicitud de patente, son los compuestos más activos en líneas de leucemia de murinos L1210, aunque menor actividad, siempre con respecto a la camptotecina, se observó en

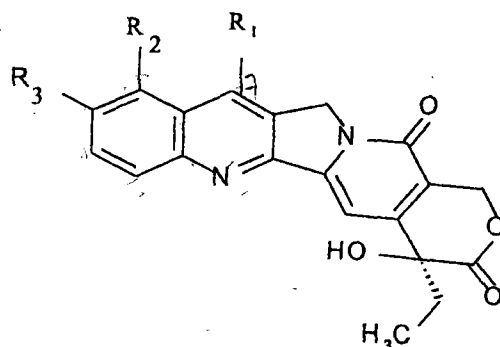
12
11

compuestos que llevan 7-sustituciones con alto carácter polar, tales como hidrazonas y la oxima - CH(=NOH).

Extracto de la Invención

Se ha ahora encontrado sorpresivamente que las camptotecinas que llevan una alquiloxima O-sustituida en la posición 7 están dotadas con actividad anti tumores mayor que el compuesto de referencia Topotecan. Más sorpresivamente, se encontró que las camptotecinas que llevan un grupo enamino en la posición 7, también están dotadas con actividad anti tumores. Dichos compuestos tienen mejor índice terapéutico.

De acuerdo con lo anterior, es un objetivo de la presente invención compuestos de la fórmula general (I):



donde: R_1 es un grupo $-C(R_5)=N-O_{(n)}R_4$, donde R_4 es un hidrógeno o un alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado o un grupo alquenilo C_1-C_8 lineal o ramificado o cicloalquilo C_3-C_{10} , o cicloalquilo (C_3-C_{10}) , grupo alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, o grupo arilo (C_6-C_{14}) , o grupo arilo (C_6-C_{14}) - grupo alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, o grupo alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado heterocíclico o heterociclo, dicho grupo heterocíclico que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste de átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo

alquilo (C_1-C_8), y/o oxígeno y/o azufre; dichos grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico o heterociclo-alquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, keto, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , fenilo, ciano, nitro, NR_6R_7 , donde R_6 y R_7 , iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado; el grupo $-COOH$ o un éster de él farmacéuticamente aceptable, o el grupo $CONR_8R_9$, donde R_8 y R_9 , iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, fenilo; o

R_4 es un grupo aroilo (C_6-C_{10}) o arilsulfonilo (C_6-C_{10}), opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_8 lineal o ramificado, fenilo, ciano, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, donde R_{10} y R_{11} , son iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado;

R_4 es un grupo poliaminoalquilo; o

R_4 es un grupo glicosilo;

n es el número 0 o 1;

R_5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, alqueno C_1-C_8 lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{14}), arilo (C_6-C_{14}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado;

R_2 y R_3 , son iguales o diferentes entre ellos y son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi lineal o ramificado C_1-C_8 ;

sus N_1 -óxidos, sus únicos isómeros, en particular los isómeros sin y anti del grupo $-C(R_5)=N-O_{(n)}R_4$, sus posibles enantiómeros, diastereo isómeros y mezclas relativas, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus metabolitos activos;

con la provisión de que cuando R_5 , R_2 y R_3 son hidrógeno y n es 1, entonces R_4 es diferente de hidrógeno.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula arriba mencionada (I) como ingredientes activos para medicamentos, en particular para medicamentos útiles para el tratamiento de tumores. Un objetivo adicional de la presente invención es también el uso de los compuestos de fórmula (I) como ingredientes activos para medicamentos útiles para el tratamiento de infecciones virales. Otro objetivo de la presente invención es también el uso de los compuestos de fórmula (I) como ingredientes activos para medicamentos que tienen actividad antiplasmodium falciparum.

La presente invención comprende composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I) como ingredientes activos, en mezcla con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención comprende también procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), y los intermediarios de llave relativos.

Descripción Detallada de la Invención

Dentro del alcance de la presente invención, como ejemplos de grupo alquilo C_1 - C_8 lineal o ramificado, metil, etil, propil, butil, pentil, octil se consideran y sus posibles isómeros, tales como por ejemplo isopropil, isobutil, tert-butil.

15
10

Los Ejemplos de grupo alquenilo C_1-C_8 lineal o ramificado son metileno, etilideno, vinilo, alil, propargilo, butileno, pentileno, donde el doble enlace carbono - carbono, opcionalmente en presencia de otras no saturaciones carbono - carbono, puede situarse en las diferentes posibles posiciones de la cadena de alquilo, la cual puede también ser ramificada dentro de la isomeria permitida.

Ejemplos de grupo cicloalquilo C_3-C_{10} son grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, policíclicos, tales como por ejemplo adamantil.

Ejemplos de grupo cicloalquilo (C_3-C_{10}) – grupo alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado son ciclopropilmetil, 2-ciclopropiletil, 1-ciclopropiletil, 3-ciclopropilpropil, 2-ciclopropilpropil, 1-ciclopropilpropil, ciclobutilmetil, 2-ciclobutiletil, 1-ciclobutiletil, 3-ciclobutilpropil, 2-ciclobutilpropil, 1-ciclobutilpropil, ciclohexilmetil, 2-ciclohexiletil, 1-ciclohexiletil, 3-ciclohexilpropil, 2-ciclohexilpropil, 1-ciclohexilpropil, 5-ciclohexilpentil, 3-ciclohexilpentil, 3-metil-2-ciclohexylbutil, 1-adamantiletil, 2-adamantiletil, adamantilmetil.

Ejemplos de arilo (C_6-C_{14}), o grupo arilo (C_6-C_{14}) – alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado son fenilo, 1- o 2-naftilo, antrilo, bencilo, 2-feniletil 1-feniletil, 3-fenilpropil, 2-antilpropil, 1-antilpropil, naftilmetil, 2-naftiletil, 1-naftiletil, 3-naftilpropil, 2-naftilpropil, 1-naftilpropil, ciclohexilmetil, 5-fenilopentil, 3-fenilopentil, 2-fenilo-3metilbutil.

Ejemplos de grupo heterocíclico o heterociclo – alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado son tienil, quinolil, piridil, N-metilpiperidil, 5-tetrazolil, 2-(4,5-dihidroxazolil), 1,2,4oxadiazolidin-3-il-5-ona, bases de

purina y pirimidina, por ejemplo uracil, opcionalmente sustituido como se muestra en las general definiciones generales arriba mencionadas.

Ejemplos de grupos aroil (C_6-C_{10}) son benzoil, naftoil.

Ejemplos de grupos arilsulfonil (C_6-C_{10}), opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo, son tosil, bencenosulfonil. Como halógeno se pretende flúor, cloro, bromo, iodo.

Ejemplos de grupos sustituidos son pentafluorofenilo, 4-fenilbencil, 2,4-difluorobencilo, 4-aminobutil, 4-hidroxibutil, 2o dimetilaminoetil, p-nitrobenzoil, p-cianobenzoil.

Ejemplos de grupo poliaminoalquilo son $-(CH_2)_m-NR_{12}-(CH_2)_p-NR_{13}-(CH_2)_q-NH_2$, donde m, p son un entero de desde 2 a 6 y q es un entero de desde 0 a 6, extremos incluidos y R_{12} y R_{13} son un grupo alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, por ejemplo N-(4-aminobutil)-2-aminoetil, N-(3-aminopropil)-4-aminobutil, N-[N-(3-aminopropil)-N-(4-aminobutil)1-3-aminopropil].

Ejemplos de grupo glicosil son 6-D-galactosil, 6-D-glucosil, D-galactopiranosil, el grupo glicosil que está opcionalmente protegido con un grupo ketal adecuado, isopropilideno, por ejemplo.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son, en caso de átomos de nitrógeno que tiene carácter básico, las sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, tanto inorgánicos como orgánicos, tales como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, o, en caso de grupo ácido, tal como carboxilo, las sales con bases

farmacéuticamente aceptables, tanto inorgánicas como orgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxidos alcalinos y de tierras alcalinas, hidróxido de amonio, amina, también heterocíclicos.

Un primer grupo de compuestos preferidos comprende los compuestos de fórmula (I) donde n es 1.

Un segundo grupo de compuestos preferidos comprende los compuestos de fórmula (I) donde n es 0.

Dentro de los dos grupos preferidos arriba mencionados, los compuestos de fórmula (I) se prefieren, donde R_4 es diferente de hidrógeno, en particular es un alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado o grupo alquenilo C_1-C_8 lineal o ramificado, o cicloalquilo C_3-C_{10} , o cicloalquiló (C_3-C_{10}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, o arilo C_6-C_{14} , o arilo (C_6-C_{14}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, o un grupo heterocíclico o heterociclo alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, dicho grupo heterocíclico que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste de átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_8), y/o oxígeno y/o azufre; dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, arilo - alquilo, heterocíclico o heterociclo - alquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , fenilo, ciano, nitro, $-NR_6R_7$, donde R_6 y R_7 , iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado; el grupo $-COOH$ o un éster de ellos farmacéuticamente aceptable; o el grupo $-CONR_8R_9$, donde R_8 y R_9 , iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, de acuerdo con las definiciones dadas arriba a modo de ejemplo.

18
J
/

Un primer grupo de compuestos particularmente preferidos comprende:

- 7-metoxiiminometilcamptotecina (CFIT 179);
- 7 - metoxiiminometil- 10-hidroxycamptotecina (CPT 211);
- 7-(ter-butoxicarbonil-2-propoxi)iminometilcamptotecina (CPT 224);
- 7-etoxiiminometilcamptotecina;
- 7-isopropoxiiminometilcamptotecina;
- 7-(2-metilbutoxi)iminometilcamptotecina;
- 7- t-butoxiiminometilcamptotecina (CFIT 184);
- 7- t-butoxiiminometil-10-hidroxycamptotecina (CPT 212);
- 7- t-butoxiiminometil-10-metoxicamptotecina (CFIT 220);
- 7- (4-hidroxibutoxi)iminometilcamptotecina;
- 7- trifenilometoxiiminometilcamptotecina (CPT 192);
- 7-carboximatoxiiminometilcamptotecina (CPT 183);
- 7-(2-amino)etoxiiminometilcamptotecina (CPT 188);
- 7-(2-N,N-dimetilamino)etoxiiminometilcamptotecina (CPT 197);
- 7-alliloxiiminometilcamptotecina (CFIT 195);
- 7-ciclohexiloxiiminometilcamptotecina;
- 7-ciclohexilmetoxiiminometilcamptotecina;
- 7-ciclooctiloxiiminometilcamptotecina;
- 7-ciclooctilmetoxiiminometilcamptotecina;
- 7-benciloxiiminometilcamptotecina (CFIT 172);
- 7- [(1-benciloxiimino)-2-feniloetil]camptotecina;
- 7- (1-benciloxiimino)etilcamptotecina (CPT 186);
- 7- fenoxiiminometilcamptotecina (CPT 223);
- 7- (1-t-butoxiimino)etilcamptotecina;
- 7-p-nitrobenciloxiiminometilcamptotecina (CPT 177);
- 7-p-metilbenciloxiiminometilcamptotecina (CPT 178);

19
28

- 7-pentafluorobenciloxiiminometilcamptotecina (CPT 182);
- 7-p-fenilobenciloxiiminometilcamptotecina (CPT 187);
- 7-[2-(2,4-difluorofenilo)etoxiliminometilcamptotecina;
- 7-(4-t-butilbenciloxi)iminometilcamptotecina;
- 7-(1-adamantiloxi)iminometilcamptotecina;
- 7-(1-adamantylmetoxi)iminometilcamptotecina;
- 7-(2-naftiloxi)iminometilcamptotecina;
- 7-(9-antrilmetoxi)iminometilcamptotecina;
- 7- oxiranilmetoxiiminometilcamptotecina (CPT 213);
- 7- (6-uracil)metoxiiminometilcamptotecina;
- 7- [2-(1-uracil)etoxiliminometilcamptotecina (CFIT 199);
- 7-(4-piridil)metoxiiminometilcamptotecina (CPT 189);
- 7- (2-tienil)metoxiiminometilcamptotecina;
- 7-[(N-metil)-4-piperidinyllmetoxiiminometilcamptotecina (CPT 190);
- 7-[2-(4-morfoliniletoxiliminometilcamptotecina (CPT 210);
- 7-(benzoiloxiiminometil)camptotecina (CPT191)
- 7- [(1-hidroxiimino)-2-feniloetil)camptotecina (CPT 185)
- 7- ter-butiloxiiminometilcamptotecina N-óxido (CPT 198);
- 7- metoxiiminometilcamptotecina N-óxido (CFIT 208);

Un segundo grupo de compuestos particularmente preferidos comprende:

- 7- [N-(4-aminobutil)-2-aminoetoxiliminometilcamptotecina;
- 7- [N-[N-(3-amino-1-propil)-4-amino-1-butill-3-aminopropoxi-xiliminometilcamptotecina;
- 7- (6-D-galactosiloxi)iminometilcamptotecina;
- 7-(1,2:3,4~di-O-isopropilydene-D-galactopyranosiloxi)iminometil camptotecina (CPT 215);

- 7- (6-D-glucosiloxi)iminometilcamptotecina (CPT 216);

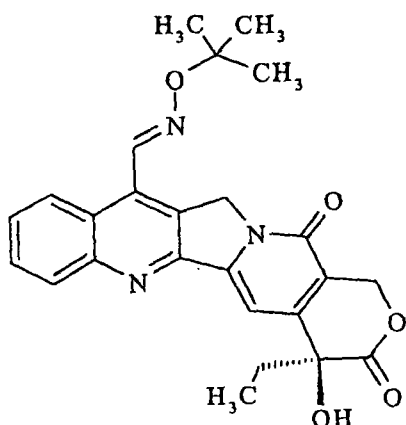
Un tercer grupo de compuestos particularmente preferidos comprende

- 7- t-butiliminometilcamptotecina;
- 7- (4-amino)butiliminometilcamptotecina;
- 7- (4-hidroxi)butiliminometilcamptotecina (CP 169);
- 7- (2-N,N-dimetilamino)etiliminometilcamptotecina (CPT 171);
- 7- aliliminometilcamptotecina;
- 7- ciclohexiliminometilcamptotecina (CPT 156);
- 7- feniloiminometilcamptotecina (CPT 154);
- 7-p-nitrofeniloiminometilcamptotecina (CPT 160);
- 7- benciliminometilcamptotecina (CFIT 175);
- 7-(2-antrilmetil)iminometilcamptotecina;
- 7- (2-quinolilmetil)iminometilcamptotecina;
- 7- (2-tienil)iminometilcamptotecina;
- 7-[N-[N-(3-amino-1-propil)-4-amino-1-butil-3-aminopropil]-iminometilcamptotecina;
- 7- (6-D-galactosil)iminometilcamptotecina.

En una primera modalidad preferida de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula general (I), donde n es 1, consecuentemente la camptotecinas 7-oxima, y R₄ es un grupo alquilo o arilalquilo, tal como se definió arriba.

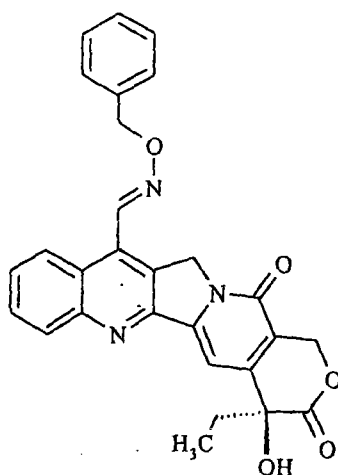
Entre estos compuestos altamente preferidos están:

7- (t-butoxi)iminometilcamptotecina (CPT 184) de fórmula



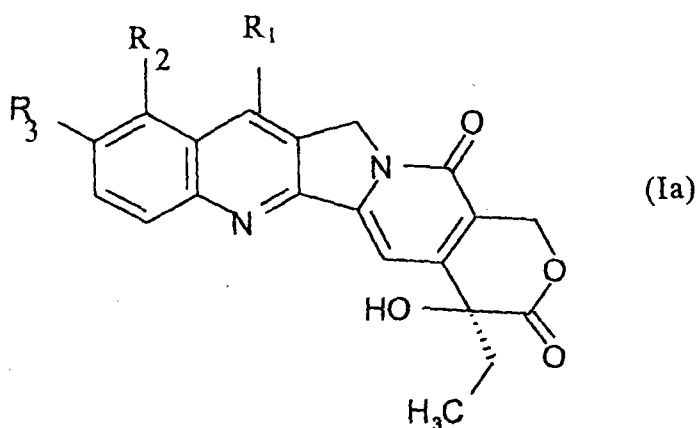
y

7-benciloxiiminometilcamptotecina (CFIT 172).



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse con diferentes métodos de acuerdo con la naturaleza del grupo R_4 y la presencia del átomo de oxígeno enlazado al nitrógeno del grupo 7-iminometilo.

Concerniente a los compuestos de fórmula (I) donde n es 1 y R_4 es como se definió arriba, con la excepción de aroil y arilsulfonil, puede prepararse iniciando a partir de camptotecina 7-aldehído (fórmula Ia, R_3 hidrógeno) o 7-keto camptotecina (fórmula Ia, R_3 diferente de hidrógeno).

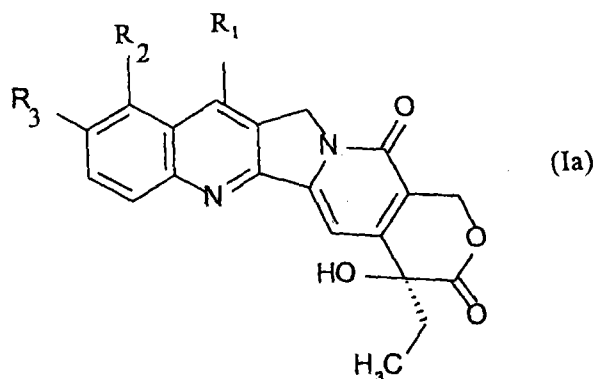


donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=O$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I). El compuesto de la fórmula (Ia) se reacciona con el compuesto de fórmula (IIa) R_4O-NH_2 , donde R_4 es tal como se definió arriba, para dar los compuestos de fórmula (I), donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-OR_4$, R_4 se define como en la fórmula (I), excepto por aroil y arilsulfonil. La reacción puede llevarse a cabo con métodos convencionales bien conocidos por las personas expertas en el arte, siendo una normal formación de una oxima. Preferiblemente, la proporción molar entre 7-aldehído o 7-keto camptotecina e hidroxilamina está compuesta entre 1:3 y 3:1. Las sales de la hidroxilamina de interés pueden también utilizarse. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, u orgánica, tal como trietilamina o diazabicyclononeno, utilizando solventes polares, preferiblemente metanol o etanol y llevando a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente utilizado, opcionalmente en presencia de agentes deshidratantes, por ejemplo sulfato de sodio o magnesio, mallas moleculares. Si se desea es también posible llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador, por ejemplo un ácido de Lewis.

Alternativamente, los compuestos de arriba pueden prepararse a partir de la oxima de la camptotecina 7-aldehído (obtenida como se divulga en Sawada y otros, Chem. Pharm. Bull. 39, (10) 2574 (1991)), o de un 7-keto reaccionando con un haluro R_4-X , donde X es preferiblemente iodo, en un solvente polar, por ejemplo tetrahidrofurano o alcoholes, y en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio o carbonato de potasio.

En cuanto a los compuestos de fórmula (I) donde n es 1 y R_4 es aroil o arilsulfonil, tal como se definió por la fórmula (I), estos pueden prepararse iniciando a partir de camptotecina 7-oxima, cuya preparación se describe en el párrafo previo, con cloruros de acilo R_4-COCl , en solventes polares, y en presencia de una base, preferiblemente piridina, o directamente en piridina, tal como se divulga por Cho y otros, J. Org. Chem. 62, 2230 (1997).

En cuanto a los compuestos de fórmula (I) donde n es 0 y R_4 es como se definió arriba, con la excepción de aroil, pueden prepararse iniciando a partir de camptotecina 7-aldehído (fórmula Ia, R_5 hidrógeno) o 7-keto camptotecina (fórmula Ia, R_5 diferente de hidrógeno).



donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=O$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I). El compuesto

de fórmula (Ia) se reacciona con el compuesto de fórmula (IIb) R_4-NH_2 , donde R_4 es como arriba, para dar compuestos de fórmula (I), donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-R_4$, R_4 se define como en la fórmula I, excepto por el aroil. La reacción puede llevarse a cabo con métodos convencionales bien conocidos para las personas expertas en el arte, siendo una normal formación de una imina. Preferiblemente, la proporción molar entre 7-aldehído o 7-keto camptotecina y amina está compuesta entre 1:3 y 3:1. Pueden también utilizarse las sales de la amina de interés. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, u orgánica, tal como trietilamina o diazabicyclononeno, utilizando solventes polares, preferiblemente metanol o etanol y llevando a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, opcionalmente en presencia de agentes de deshidratación, por ejemplo sulfato de sodio o magnesio, mallas moleculares. Si se desea es también posible llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador, por ejemplo un ácido de Lewis (como se divulga por ejemplo por Moretti y Torre, Síntesis, 1970, 141; o por Kobayashi y otros, Synlett, 1977, 115).

La camptotecina 7-aldehído y la camptotecina 7-oxima se divulgan en la solicitud de patente EP 0056692 y en el mencionado texto de Sawada y otros, Pharm. Bull. 39, (10) 2 574 (1991).

N_1 -óxidos de los compuestos de fórmula (I) se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos de oxidación de nitrógeno heteroaromático, preferiblemente por oxidación con ácido acético o trifluoroacético y peróxido de hidrógeno peróxido, o mediante la reacción con peroxiácidos orgánicos (A. Albini y S. Pietra, N-óxidos heterocíclicos, CRC, 1991).

Respecto a los varios significados de R_4 , presente en los diferentes reactivos de fórmula II, estos reactivos se encuentran disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la literatura, los cuales el experto en el campo puede reconocer, complementando con su propio conocimiento del argumento.

Sales farmacéuticamente aceptables se obtienen con métodos convencionales encontrados en la literatura, y no necesitan adicional divulgación.

Los compuestos divulgados en la presente invención muestran actividad antiproliferativa, consecuentemente son útiles por su actividad terapéutica, y poseen propiedades fisico-químicas que los hacen adecuados para ser formulados en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I), en una cantidad tal como para producir un efecto terapéutico significativo, en particular efecto anti tumores. Las composiciones comprendidas dentro de la presente invención son convencionales y se obtienen con métodos comúnmente utilizados en la industria farmacéutica. De acuerdo con la deseada ruta de administración, las composiciones pueden estar en forma sólida o líquida, adecuada para la ruta oral, parenteral, intravenosa. Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden conjuntamente con los ingredientes activos por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente. Los coadyuvantes de la formulación, por ejemplo agentes de solubilización, dispersión, suspensión, emulsificación, pueden ser particularmente útiles.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también utilizarse en combinación con otros ingredientes activos , por ejemplo otras drogas anti tumores, tanto en formas separadas, como en una forma de única dosis.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles como medicamentos con actividad anti tumores, por ejemplo en tumores de pulmón, tales como tumor de pulmón de células no pequeñas, tumores de colon - recto, próstata, gliomas.

La actividad citotóxica de los compuestos de la presente invención se ensayó en sistemas celulares de células de tumores humanos, utilizando la prueba de actividad antiproliferativa como un método de evaluación del potencial citotóxico.

La línea de células utilizada es un carcinoma de células no pequeñas de pulmón que pertenece al histotipo de células no pequeñas denominado NCI H460.

Los compuestos preferidos 7-(t-butoxiiminometilcamptotecina (CPT 184) y 7-benciloxiiminometilcamptotecina (CPT 172) se ensayaron en comparación con Topotecan (TPT), la referencia estándar aceptada por las personas expertas en el campo, y con 7-hidroxiiminometilcamptotecina (CPT 181), divulgada por Sawada y otros en Chem. Pharm. Bull. 39(10), 2574-2580, (1991), siendo el análogo estructural más cercano a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

Para los estudios *in vivo*, la solubilización se llevó a cabo en 10% DMSO en agua bidestilada, siendo imposible la solubilización en salina, y

la administración para la ruta oral se llevó a cabo a un volumen de 10 ml/kg.

Actividad Anti tumores

Se utilizaron ratones suizos atímicos nu/nu (Charles River, Calco, Italia), de 10 a 12 semanas de edad. Los animales se mantuvieron en ambiente de flujo laminar, de acuerdo con los procedimientos guía de Comité de Coordinación del Reino Unido de Investigación del Cáncer. Los protocolos Experimentales fueron aprobados por el Comité Ético para la experimentación animal del Instituto Nacional para el Estudio y Cura de los Tumores.

Fragmentos de tumores de alrededor de 2x2x2 mm de ratones a los cuales se inocularon s.c. 10^6 células NCI H460/topo, se implantaron s.c. bilateralmente en grupos de 5 ratones cada uno.

Los animales fueron tratados con los compuestos cuando el tumor comenzó a ser palpable, de acuerdo con el siguiente esquema:

- CPT172 (8 mg/kg, po) q4dx4
- CPT172 (16 mg/kg, po) q4dx4
- CPT172 (24 mg/kg, po) q4dx4
- CPT172 (2 mg/kg, po) qdx5x10w
- CPT181 (15 mg/kg, po) q4dx4
- CPT181 (25 mg/kg, po) q4dx4
- CPT184 (2 mg/kg, po) q4dx4
- CPT184 (5 mg/kg, po) q10dx6
- Topotecan (15 mg/kg, po) q4dx4
- Topotecan (10 mg/kg, po) q4dx4

Dos veces por semana, utilizando un calibre de Vernier, el ancho, diámetro mínimo (I), longitud y diámetro máximo (L) de los tumores se midieron, en mm. El volumen de los tumores (mm^3) se calculó de acuerdo con la fórmula $P \times L / 2$. La eficacia de la molécula se evaluó como el TVI en porcentaje del grupo tratado con respecto al grupo de control de acuerdo con la fórmula $\text{TVI}\% = 100 - (T/C \times 100)$, donde T es el valor medio del volumen de los tumores del grupo tratado y C de un control. Un compuesto se considera activo cuando $\text{TVI}\% \geq 50$.

La siguiente Tabla 1 reporta los resultados experimentales.

TABLA 1

Actividad anti tumores de los análogos de la camptotecina en el tratamiento del carcinoma de pulmón NCI H460

Compuesto	Dosis mg/kg, p.o.	Esquema Tratamiento	Eficacia (TVI%)	Toxicidad	
				Letalidad	Pérdida de peso corporal (%%)
CPT172	8	q4dx4	77		
	16	q4dx4	88		
	24	q4dx4	97	0/4	6
	2	qdx5x10w	90	0/3	0
CPT181	15	q4dx4	40	0/4	0
	25	q4dx4	70	0/4	0
CPT184	2	q4dx4	100	0/5	0
	5	q10dx6	99	0/4	9
TPT	15	q4dx4	94	0/4	0
	15	q4dx4	89	0/5	10
	10	q4dx4	64	0/5	0

TVI% se evaluó 5 a 20 días después del último tratamiento

El CPT172 demostró una eficacia anti tumores a diferentes dosis y a diferentes esquemas de tratamiento; el CPT184 reveló ser un compuesto muy activo a bajas dosis y a diferentes esquemas de tratamiento, de acuerdo con lo anterior, ambos compuestos son dos moléculas particularmente promisorias para aplicación clínica.

Adicionales ventajas de estas moléculas pueden identificarse en el amplio intervalo de dosis efectivas, indicando un incremento del índice terapéutico y mayor manejo en el uso terapéutico, en particular si se prevé una prolongada administración en el tiempo, sobre todo en las formulaciones inyectables, con el uso de esquemas y dosis variables. Para dichos usos, el compuesto CPT 172 parece más favorable en relación con la reducida toxicidad.

Un importante inconveniente de las camptotecinas convencionales es la habilidad de reversión de su enlace en el complejo ternario (droga - ADN - encima). Esta habilidad de reversión afecta la eficacia de la droga, puesto que no permite la transformación del autoclave de ADN de cadena simple en autoclave de ADN de cadena doble durante la síntesis de ADN.

La Tabla 2 de abajo muestra la persistencia del autoclave de ADN a un número seleccionado de lugares in vitro de autoclave. Después de 20 minutos de incubación de la droga en la mezcla de reacción que contiene ADN etiquetado y la encima purificada, se agregó cloruro de sodio (0,6 M) con el alcance de ayudar en la disociación del complejo ternario.

El resultado, mostrado en la tabla como porcentaje de persistencia de autoclave de ADN en los sitios, examinado después de alrededor de 10 minutos, es una indicación de una casi completa habilidad de reversión de

30
27

los autoclaves en el caso de la camptotecina y Topotecan y una marcada persistencia en el caso de CPT 172 y CPT 184.

TABLA 2

Persistencia de autoclave de ADN estimulado por camptotecinas y mediada por topoisómeroasa en sitios seleccionados

DROGA (10 im)	PERSISTENCIA (%)
Camptotecina	16
Topotecan	16
CPT 181	28
CPT 184	72
CPT 172	80

La ventaja ofrecida por los compuestos de acuerdo con la presente invención es evidente en sobrepasar el límite de la habilidad de reversión del complejo ternario con respecto al estado del arte.

En investigaciones preclínicas, el CPT 184 mostró actividad citotóxica en varias líneas de células de tumores.

Este amplio espectro de actividad anti cáncer se confirmó en ratones transplantados con xenografts de tumores humanos, incluyendo NSCLC (H460, A549), próstata ca. (JCA-1), glioblastoma (GBM/7), gástrico ca. (MKN28), osteosarcoma (U2OS), ovarios ca. (A2780/Dx, A2780/DDP) y colon (HT29, COBA) carcinomas así como cáncer de pulmón de murinos (M 109) y modelo de leucemia (L 1210).

Los datos preclínicos sugirieron que el CPT 184 puede ser un agente activo anti cáncer contra cánceres humanos y en particular contra cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), glioblastoma y carcinoma de próstata (Tabla 3).

TABLA 3

Actividad anti tumores de CPT 172, CPT 184 vs TPT en diferentes
modelos de tumores

	CPT 184		CFIT 172		TPT
	2 mg/kg	3 mg/kg	20 mg/kg	25 mg/kg	15 mg/kg
H460	99 (5/8*)	----	----	97	98
HT29	92	----	----	88	65
COBA	84	87	84	93	85
GBM/7	97 (3/10*)	98 (2/8*)	93 (3/11*)	98 (9/12*)	96 (1/10*)
U87	80	87	----	----	82
A2780	100 (1/8*)	----	----	----	96
A2780/Dx)	92 (1/8*)	100 (8/8*)	----	----	92 (2/10*)
A2780/DDP	77	90	----	----	92
IGROV-1	93	96	----	----	89
JCA- 1	98 (5/8*)	----	98	----	05
DU145	95	----	----	----	77
L1210	>400***	----	----	>400**	39

Los resultados están expresados para tumores sólidos como TVI%
= inhibición de volumen de tumores = $100 - (\text{peso tumor de grupo tratado} / \text{peso medio tumor de grupos de control} \times 100)$ y para L1210 como ILS% =
incremento porcentual en campo de vida $((\text{MST de grupo tratado} / \text{MST de grupo de control}) \times 100) - 100$.

*no evidencia de tumor al final del tratamiento quedando alrededor de 10 días desde la última administración.

>50% y *>80% de ratones curados vivos 120 d de inyección de leucemia.

H460 = NSCLC

HT29 y COBA = colon ca

IGROV-1, A2780, A27801Dx y A27801DDP = ovarios ca GBMI 7 y U8
7 = glioblastoma

JCA-1 y DUI 45= próstata ca L1210= leucemia de murinos

La alta potencia citotóxica de los compuestos de la presente invención, aquí representada en una vía de ejemplo con uno de los compuestos preferidos, CPT 184, es también reflejada por la potente actividad anti tumores. Utilizando un panel de xenográficos de tumores caracterizado por una significativa respuesta al Topotecan (TPT) (es decir TVI > 80%), el espectro de actividad anti tumores de CPT 184, y en un amplio sentido de los compuestos de la presente invención, contra un número significativo de modelos de tumores humanos se mejoró sustancialmente. En particular, una impresionante actividad anti tumores se encontró en el tratamiento de varios modelos de tumores, donde se lograron completas regresiones en un gran número de animales tratados. Más aún, los compuestos de la presente invención, en particular el CPT 184, fue capaz de inducir 100% CR en el tumor A2780/DX caracterizado por un fenotipo MDR. Esta observación es de gran importancia, indicando que los compuestos de la presente invención no son un sustrato para P-glicoproteína.

Adicionales ventajas terapéuticas de los compuestos de la presente invención están relacionadas con a) una mejora del índice terapéutico, b) eficacia de la droga en un amplio rango de dosis, c) evidencia de eficacia utilizando listas bastante diferentes, haciendo a los compuestos de la presente invención menos dependientes a la lista de tratamiento que la del Topotecan.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

EJEMPLO 1

7-benciloxiiminometilcamptotecina (CPT 172)

500 mg (1,33 mmoles) de 7-formylcamptotecina se disolvieron en 100 ml de etanol. 15 ml de piridina y 638 mg (4 mmoles) de 0-bencilhidroxilamina hidrocloreto se agregaron y se dejaron durante 5 horas a reflujo. El solvente se evaporó bajo vacío y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía de destello sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo 4/6 como eluyente.

Obtenido 65%

Punto de fusión 200° a 205°C dec.

El producto obtenido está constituido por una mezcla de alrededor de 8:2 de los dos isómeros sin y anti (isómero A: Rf 0,32; isómero B, Rf 0,1 en gel de sílice Merck 60 F₂₅₄, eluyente hexano/acetato de etilo 3/7).

HPLC: los análisis se llevaron a cabo en un instrumento equipado con una bomba cuaternaria (HP 1050) con un inyector Rheodyne (lazo de 20 µl) y con un detector de arreglo de diodo (Hp.1050) controlado mediante un soporte lógico HPLC-ChemStación. La adquisición Spectra se hizo a partir de 200 nm a 600 nm y los cromatogramas se registraron a 360 nm y 400 nm.

Una columna de fase reversa C18 (Rainin C18; 25 x 0.4 cm, Varian) se utilizó con una precolumna RP18. El análisis se llevó a cabo con un gradiente lineal de elución, iniciando a partir de acetonitrilo:agua 30:70 a acetonitrilo 100% en 20 minutos, con flujo de 1 ml/minuto. Los tiempos de retención fueron: 12,51 minutos para el isómero B y 14,48 para el isómero A.

¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆):

34
31
M

δ : 0.88 (t, H3-18A+H3-18B), 1.87 (m, H2-19A+H2-19B), 5.18 (s, H25B), 5.21 (s, H2-PhB), 5.30 (H2-PhA), 5.40 (s, H2-SA), 5.45 (s, H2-17A+H2-17B), 6.53 (s, OHA+OHB), 7.3-7.6 (m, ArA+ ArB+H-14A+H14B), 7.75 (m, H-11A+H-11B). 7.85-7.95 (m, H10A+H-10B), 7.98 (dd, H-12B). 8.18-8.27 (m, H-12A+H9-B), 8.45 (s, CH=NB', 8.59 (dd, H-9A), 9.38 (s, CH=N A).

Masa M/Z 481 (M+ 100) 374 (30)330(70)300(30)273(20)243(20)91(34).

EJEMPLO 2

7-t-butoxiiminometilcamptotecina (CPT 184)

400 mg (1,06 mmoles) of 7-formilcamptotecina se disolvieron en 80 ml de etanol. 12 ml de piridina y 400 mg (3,18 mmoles) de O-t-butilhidroxilamina hidrocloreuro se agregaron y dejaron durante 4 horas a reflujo. El solvente se evaporó bajo vacío y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía de destello sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo 4/6 as eluyente. 322 mg (0,72 mmoles) de un sólido amarillo se obtuvieron.

Obtenido 68%

punto de fusión: 250°C dec.

El producto obtenido está constituido por una mezcla de alrededor de 8:2 de los dos isómeros sin y anti (isómero A: Rf 0,31; isómero B. Rf: 0,24 sobre gel de sílice Merck 60 F254, eluyente hexano/acetato de etilo 3/7).

HPLC: los análisis se llevaron a cabo en un instrumento equipado con una bomba cuaternaria (HP 1050) con inyector Rheodyne (lazo de 20 μ l) y con un detector de arreglo de diodo (Hp 1050) controlado por un soporte lógico HPLC-ChemStation. La adquisición de espectro se hizo a partir de 200 nm a 600 nm y los cromatogramas se registraron a 360 nm y 400 nm.

Una columna de fase reversa C18 (Rainin C18; 25x0.4 cm, Varian) se utilizó con una precolumna RP18. El análisis se llevó a cabo con un gradiente de elución lineal, iniciando a partir de acetonitrilo:agua 30:70 a acetonitrilo 100% en 20 minutos, con 1 ml/minuto de flujo. Los tiempos de retención fueron: 12,92 minutos para el isómero B y 14,61 para el isómero A.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO- d_6):

δ : 0.88 (t, H3-18A+H3-18B), 1.30 (s, t-but.B), 1.47 (s, t-but.A) 1.87 (m, H2-19A+H2-19B) 5.18 (s, H2-5 B), 5.37 (H2-5 A), 5.42 (s, H2-17A+H2-17B), 6.54 (s, OHA+OHB), 7.35 (s, H-14A). 7.36 (s, H-14B) 7.69-7.83 (m, H-11A+H-11B), 7.85-7.98 (m, H-10A+H-10B), 8.07 (dd, H-9B), 8.16-8.27 (m, H-9A+H-12B) 8.40 (s, CHB), 8.62 (dd, H12A), 9.31 (s, CHA).

Masa m/z 448 ($M+28$) 391 (40) 374(100) 362(40) 330(34) 57(17).

De acuerdo con el mismo procedimiento los siguientes compuestos se prepararon:

7-t-butoxiiminometil-10-hidroxycamptotecina (CPT 212);

punto de fusión 195 dec.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 0.88 (t, $J=7.35$ Hz, H3-18) 1.45 (s, 3 -CH₃) 1.80-1.90 (m, H2-19) 5.12 (s, H2-5 anti) 5.33 s, H2-5 sin) 5.45 (m, H2-17

sin; H2-17 anti) 6.50 (s, -OH) 7.25 (d, $J=2.57$ Hz, H-9 anti) 7.30 (s, H-14 sin; H-14 anti) 7.43-7.50 (m, H-11 syn; H-11 anti) 7.70 (d, $J=2.57$ Hz, H-9 sin) 8.15 (d, $J=9.19$ Hz; H-12 syn, H-12 anti) 8.2@ (s, -CH=N anti) 9.00 (s -CH=N sin).

Masa m/z : 463 (M+16) 419 (15) 407 (25) 390 (43) 346 (100) 318 (10).

7- t-butoxiiminometil-10-metoxicamptotecina (CPT 220);

punto de fusión: 250°C dec.

^1H NMR (DMSO- d_6) 0.88 (t, $J=7.35$ Hz, H3-18) 1.47 (s, 3 -CH₃) 1.80-1.93 (m, H2-19) 3.95 (s, -OCH₃ anti) 3.98 (s, -OCH₃ sin) 5.17 (s, H2-5 anti) 5.30-5.45 (m, H2-5 syn; H2-17 syn; H2-17 anti) 6.50 (s, OH) 7.29 (s, H-14) 7.56 (dd, $J=9.19$ Hz; $J=2.57$ Hz; H-11) 7.90 (d, $J=2.57$ Hz; H-9) 8.12 (d, $J=9.19$ Hz; H-12) 8.39 (s, -CH=N anti) 9.33 (s, -CH=N sin).

Masa m/z : 477 (M56, M) 421 (74) 404 (100) 392 (66) 360 (18.5) 303 (6) 274 (7.5).

7-p-nitrobenciloxiiminometilcamptotecina (CPT 177);

7-p-metil-benciloxiiminometilcamptotecina (CPT 178)

punto de fusión 203°C dec.

7-metoxiiminometilcamptotecina (CPT 179)

punto de fusión 230°C dec.

7-metoxiiminometil-10-hidroxycamptotecina (CPT 211);

punto de fusión: 268°C dec.

^1H NMR (DMSO- d_6) 8 = 0.87 (t, $J=7.35$ Hz, H3-18) 1.80-1.90 (m, H2-19) 4.13 (s, -OCH₃) 5.32 (s, H2-5) 5.41 (s, H2-17) 6.50 (s, -OH) 7.26 (s, H-14) 7.47 (dd, $J=9.19$ Hz; $J=2.56$ Hz, H-11) 7.75 (d, $J=2.56$ Hz, H-9) 8.08 (d, $J=9.19$ Hz, H-12) 9.04 (s, -CH=N).

7-pentafluorobenciloxiiminometilcamptotecina (CPT 182)

punto de fusión 200°C dec.

37
34

7-carboximatoxiiminometilcamptotecina (CPT 183);

7-(carboxidimetilmetoxi)iminometilcamptotecina;

punto de fusión: 193°C dec.

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.02 (t, $J=7.35$ Hz, H3-18) 1.69 (s, -CH₃) 1.72 (s, -CH₃) 1.81-1.95 (m, H2-19) 3.60 (s, -OH) 5.24 (d, $J=16.55$ Hz, H-17A) 5.32 (s, H2-5) 5.65 (d, $J=16.55$ Hz, H-17B) 7.64 (s, H-14) 7.67 (ddd, $J=6.99$ Hz; $J=8.47$ Hz; $J=1.47$ Hz, H-11) 7.80 (ddd, $J=6.99$ Hz; $J=8.47$ Hz; $J=1.47$ Hz, H-10) 8.10-8.16 (m, H-9; H-12) 9.10 (s, 20 CH=N).

7-(ter-butoxicarbonyl-2-propoxi)iminometilcamptotecina (CPT 224);

punto de fusión: 180°C dec.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.88 (t, $J=7$ Hz, H3-18) 1.44 (s, 3 -CH₃) 1.60 (s, 2 -CH₃) 1.80-1.92 (m, H2-19) 5.27 (s, H2-5) 5.43 (s, H2-17) 6.53 (s, -OH) 7.35 (s, H-14) 7.76 (ddd, $J=8.46$ Hz; $J=8.46$ Hz; $J=1.47$ Hz, H-11) 7.92 (ddd, $J=8.46$ Hz; $J=8.46$ Hz; $J=1.47$ Hz, H-10) 8.23 (dd, $J=8.46$ Hz; $J=1.47$ Hz, H-12) 8.65 (dd, $J=8.46$ Hz; $J=1.47$ Hz, H-9) 9.20 (s, -CH=N).

Masa m/z : 534 ($M+1$ 3) 477 (29) 374 (55) 273 (10) 57 (100) 41(57).

7-p-fenilobenciloxiiminometilcamptotecina (CPT 187)

punto de fusión 200-202°C dec.

7-oxiranilmetoxiiminometilcamptotecina (CPT 213);

^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.87 (t, $J=7$ Hz, H3-18) 0.80-2.00 (m, $J=7$ Hz, H2-19) 2.80 (1H, m, -CH₂-O) 3.05 (1H, m, -CH₂-O) 3.40 (m, -CH-O) 3.75 (s, -OH) 4.30 (1H, m, -CH₂-O-N) 4.73 (1H, m, -CH₂-O-N) 5.33 (d, $J=16$ Hz, H-17A) 5.45 (s, H2-5) 5.75 (d, $J=16$ Hz, H-17B) 7.70 (s, H-14) 7.75 (m, H-11) 7.85 (m, H-10) 8.15-8.35 (m, H-9; H-12) 9.12 CH=N).

7-(2-amino)etoxiiminometilcamptotecina (CPT 188);

punto de fusión 220°C dec.

7-(4-pyridyl)metoxiiminometilcamptotecina (CPT 189)

punto de fusión 220°C dec, mass m/z M+482

7-[(N-metil)-4-piperidinyllmetoxiiminometil-camptotecina (CPT 190) punto de fusión 185-190°C dec, masa m/z M+502

7-etoxiiminometilcamptotecina;

7-isopropiloxiiminometilcamptotecina

7-(2-metilbutoxi)iminometilcamptotecina;

7-ciclohexiloxiiminometilcamptotecina;

7-ciclohexylmetoxiiminometilcamptotecina;

7-ciclooctylloximinometilcamptotecina;

7-ciclooctylmetoxiiminometilcamptotecina;

7-(1-adamantyloxi)iminometilcamptotecina;

7-(1-adamantylmetoxi)iminometilcamptotecina;

7- fenoxiiminometilcamptotecina (CPT 223);

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 0.89 (t, J=7.35 Hz, H₃-18) 1.81-1.95 (m, H₂-19) 5.25 (s, H₂-5 anti) 5.42 (s, H₂-17anti) 5.45 (S, H₂-5 sin) 5.52 (s, H₂-17 sin) 6.56 (s, -OH) 7.15-7.55 (m, 5Ar; H-14) 7.83 (m, H-11) 7.96 (m, H-10) 8.28 (dd, J=8.09 Hz; J=1.10 Hz, H-12) 8.73 (dd, J=8.09 Hz; J= 1.10 Hz, H-9) 8.92 (s, -CH=N anti) 9.84 (s, -CH=N sin). Masa m/z: 467 (M+ 33) 373 (100) 329 (62) 314 (72) 273 (62) 244 (52) 135 (38) 57 (25) 43 (39).

7-(2-naftiloxi)iminometilcamptotecina;

7-(9-anthrylmetoxi)iminometilcamptotecina;

7-[2-(2,4-difluorofenilo)etoxiliminometilcamptotecina;

7-(4-t-butilbenciloxi)iminometilcamptotecina;

7- trifenilometoxiiminometilcamptotecina (CPT 192)

punto de fusión 140°C dec;

7- (2-N,N-dimetilaminoetoxi)iminometilcamptotecina (CPT 197);

7- [N-(4-aminobutil)-2-aminoetoxiliminometilcamptotecina;

7-[N-[N-(3-amino-1-propil)-4-amino-1-butill-3-aminopropoxilimino
metilcamptotecina;

7--[2-(1-uracyl)etoxiliminometilcamptotecina (CPT 199);

punto de fusión: 197-200°C dec.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 0.88 (t, $J=7.35$ Hz, H₃-18) 1.80-1.95 (m, H₂-19)
3.90 (t, $J=6$ Hz, -CH₂N anti) 4.15 (t, $J=6$ Hz, -CH₂N sin) 4.3-1- (t, $J=6$
Hz, -CH₂O anti) 4.58 (t, $J=6$ Hz, -CH₂O Sin) @.00 (d, $J=8$ Hz, H-5 U anti)
5.35-5.50 (m, H₂-5 anti; H₂-5 sin; H₂-17 anti; H₂-17 sin) 5.55 (d, $J=8$
Hz, H-5 U sin) 6.55 (s, -OH) 7.15 (d, $J=8$ Hz, H-6 U anti) 7.40 (s, H-14)
7.64 (d, $J=8$ Hz; H-6 U sin) 7.70-7.82 (m, H-10 sin; H-10 anti) 7.85-8.00
(m, H-11 sin; H-11 anti; H-12 anti) 8.23 (m, H-12 sin; H-9 anti) 8.48 (s, -
CH=N anti) 8.60 (dd, $J=8.46$ Hz; $20 J=1.47$ Hz, H-9 sin) 9.35 (s, -CH=N
sin) 11.3 (br s, NH U).

7-[2-(4-morpholininyllETOXI]iminometilcamptotecina (CPT 210);

punto de fusión: 158-160°C dec.

^1H NMR (CDCl₃) δ = 1.06 (t, $J=7.35$ Hz, H₃-18) 1.84-2.00 (m, H₂-19)
2.62 (t, $J=4.78$ Hz, -CH₂-N morf.) 2.87 (t, $J=5.52$ Hz, .CH₂-N) 3.60 (s, -
OH) 3.79 (t, $J=4.78$ Hz, -CH₂-O morf.) 4.59 (t, $J=5.52$ Hz, -CH₂O) 5.33
(d, $J=16.18$ Hz, H-17A) 5.45 (s, H₂-5) 5.77 (d, $J=16.18$ Hz; H₁₇B) 7.69
(s, H-14) 7.73 (ddd, $J=1.47$ Hz; $J=8.46$ Hz; $J=8.46$ Hz, H-11) 7.87 (ddd,
 $J=1.47$ Hz; $J=8.46$ Hz; $J=8.46$ Hz, H-10) 8.19-8.31 (m, H-9; H-12) 9.12
(s, -CH=N).

Masa m/z : 504 (M+ 4) 373 (23) 329 (26) 272 (18) 244 (20) 216 (13) 10
100 (100).

7- (6-uracyl)metoxiiminometilcamptotecina;

7- (4-hidroxibutoxi)iminometilcamptotecina;

7- (2-thienyl)metoxiiminometilcamptotecina;

7- (4-thiazolyl)metoxiiminometilcamptotecina;

7- (6-D-galactosiloxi)iminometilcamptotecina;
7- (6-D-glucosiloxi)iminometilcamptotecina;
7- (6-D-glucosiloxi)iminometilcamptotecina (CPT 216);
punto de fusión: 210°C dec.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 0.85 (t, J =7.3 Hz, H3-18) 1.75-1.95 (m, H220 19) 3.50-5.00 (m, 10H galact.) 5.35 (s, H2-5) 5.45 (s, H2-17) 6.25 (d, OH galact.) 6.55 (s, -OH) 6.65 (d, -OH galact.) 7.35 (s, H-14) 7.80 (m, H-10) 7.98 (m, H-11) 8.25 (dd, J =8.47 Hz; J =1.46 Hz, H-12) 8.60 (dd, J =8.47 Hz; J =1.46 Hz, H-9) 9.35 (s, -CH=N).

7-(1,2:3,4-di-O-isopropylidene-D-galactopiranosiloxi)iminometil camptotecina (CPT 215);

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 0.87 (t, J =7.30 Hz, H3-18) 1.30-1.45 (m, 4-CH₃) 3.90-4.70 (m, H2-6'; H-5'; H-4'; H-3'; H-2') 1.80-1.93 (m, H2-19) 5.35 (s, H2-5) 5.45 (s, H2-17) 5.60 (d, J =5.52 Hz, H-1') 6.52 (s, -OH) 7.35 (s, H-14) 7.75 (m, H-10 sin; H-10 anti) 7.90 (m, H-11 sin; H-11 anti) 8.05 (dd, J =8.47 Hz; J =1.47 Hz, H-12 anti) 8.20 (m, H-12 sin; lo H-9 anti) 8.50 (s, -CH=N anti) 8.65 (dd, J =8.47 Hz; J =1.47 Hz, H-9 sin) 9.40 (s, -CH=N sin).

Masa m/z : 634 ($M+1$) 13) 576 (10) 486 (18) 347 (35) 329 (45) 314 (49) 302 (28) 246 (100) 242 (55) 187 (26).

7-(1-benciloxiimino)etilcamptotecina (CPT 186);
7- [1(-t-butoxiimino)etilcamptotecina.

EJEMPLO 3

7-benzoilcamptotecina (CPT 170)

Ácido sulfúrico concentrado (0,17 ml) y benzaldehído (304 mg, 2,87 mmoles) se colocaron gota a gota en una suspensión de camptotecina (200 mg, 0,57 mmoles) en CH_3COOH (0,8 ml) y agua (0,8 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y 80% t-butil peróxido (1,28 mg, 1,14 mmol) y una solución de FeSO_4 (317 mg, 1,14 mmol) en agua (0,56 ml) se agregaron subsecuentemente.

Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se agregó agua, se obtuvo un precipitado, el cual se filtró bajo vacío. Los licores madre se extrajeron con cloruro de metileno (3 veces); las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron bajo vacío. El sólido así obtenido se encogió con el precipitado, el cual se separó antes. El producto se purificó mediante cromatografía de destello sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno/metanol 98/2.90 mg (0,2 mmoles) del producto se obtuvieron.

Obtenido 35%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO-d_6): δ : 0,9 (t, 3H H3-18), 1.85 (m, 2H, H2 19), 5 (s, 2H, H2-5), 5.4(2H,H2-5), 5.4 (s, 2H H2-17), 6.6(s, -1H OH), 15 7.4 (s1H,H14), 7.55-7.85 (m, 5H,H1-10,H-11,3Ar), 7.95-8 (m, 3HH12 2Ar), 8.3 (dd, 1H-H-9).

EJEMPLO 4

7- [a-(hidroxiimino)bencilcamptotecina (CPT 185)

Una solución de 7-benzoilcamptotecina (50 mg, 0,11 mmoles), hidroxilamina hidrocloreto (24 mg, 0,33 mmoles), piridina (1.4 ml) in 10 ml de etanol se preparó y dejó 24 horas a reflujo. El solvente se eliminó bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de destello

sobre gel de sílice utilizando una mezcla de cloruro de metileno/metanol 98/2 como eluyente, 25 mg de un sólido amarillo se obtuvieron.

Obtenido 48%

El producto obtenido está constituido de una mezcla de dos isómeros sin y anti (el isómero A: Rf 0,35; isómero B, Rf: 0,31 sobre gel de sílice Merck 60 F₂₅₄, eluyente cloruro de metileno/metanol 95/5).

¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆): δ: 0.9(t, H3-18A+H3-18B), 1.86 (m, H2-19A+H2-19B) 4.8 (m, H2-5 A+H2-5 B), 5.85 (s, H2-17A+H2-17B), 6.55 (s, -OH B), 7.60 (s OH A), 7.35-7.55 (m, Ar A+Ar B+ H-10A+H10B+ H-11A+H-11B+H-14A+H-14B) 7.6-7.7 (n@, H-12A+H-12B)

EJEMPLO 5

7-feniloiminometilcamptotecina (CPT 154)

100 mg (0,6 mmoles) de 7-formilcamptotecina, disueltos en 20 ml de cloruro de metileno, y 25 µl (0,26 mmoles) de anilina disueltos en 0,5 ml de cloruro de metileno, se agregaron a una suspensión de triflato de iterbio (16,5 mg. 0,026 mmoles, 10 % mol) en 5 ml de cloruro de metileno que contiene MS 4A y se dejó 3,5 horas bajo agitación a temperatura ambiente, luego el solvente se evaporó bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de destello sobre gel de sílice utilizando una mezcla de cloruro de metileno/metanol 98/2 como eluyente. 60 mg de un sólido amarillo se obtuvieron.

Obtenido 51 %

punto de fusión: 255-258°C dec

¹H-NMR (300 MHz; DMSO-d₆): δ: 0.8 (t, 3H H3-18), 1.75 (m, 2H, H219), 5.35 (s, 2H, H2-5), 5.5 (s, 2H H2-17), 6.45 (s, -1H OH), 7.25-7.35 (m,

43
~~X~~
~~X~~

2H HI-Ar+H-14), 7.4-7.5 (m, 4H Ar), 7.75 (1H, ddd, H-11) 7.85 (ddd, 1H-H10), 8.2 (dd, 1H-H-12) 8.9 (dd, 1H, H-9), 9.6 (s, 1H, CH=N).

Siguiendo el mismo procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos:

7-ciclohexyliminometilcamptotecina (CPT156);
7-p-nitrofeniloiminometilcamptotecina (CPT 160);
punto de fusión 260-265°C dec;
7-(4-hidroxi)butiliminometilcamptotecina (CP 169)
punto de fusión 140°C dec;
7-dimetilaminoetiliminometilcamptotecina (CPT 171);
7-benciliminometilcamptotecina (CPT 175);
7-t-butiliminometilcamptotecina;
7-allyliminometilcamptotecina;
7-(2-thienyl)iminometilcamptotecina;
7-(4-amino)butiliminometilcamptotecina;
7-(3-aminopropil-4-aminobutil-3-aminopropil)iminometil
camptotecina;
7-(2-anthrylmetil)iminometilcamptotecina;
7-(6-D-galactosil)iminometilcamptotecina;
7-(2-quinolylmetil)iminometilcamptotecina.

EJEMPLO 6

7-(benzoiloxiiminometilmetil)camptotecina (CPT191)

Una solución de cloruro de benzoil (0,16 ml, 1.4 mmoles) en 5 ml de piridina se preparó y se agregaron 500 mg (1,3 mmoles) de 7-hidroxiiminometilcamptotecina se agregaron y dejaron toda la noche bajo agitación a temperatura ambiente. Después de evaporación de la piridina

44
X

bajo vacío, una solución de bicarbonato de sodio se agregó y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Después de secado con sulfato de sodio y filtración, el solvente se sacó por evaporación. El producto se purificó mediante cromatografía de destello sobre gel de sílice utilizando una mezcla de cloruro de metileno/metanol 98/2 como eluyente. 200 mg (0.04 mmoles) de un sólido amarillo se obtuvieron.

Obtenido 32%.

punto de fusión: 210°C dec

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO- d_6): δ : 0.8(t, H3-), 1.8 (m, H2) 5.45 (s, H2-5), 5.55 (s, H2-17), 6.6 (s, 1H -OH), 7.3 (s 1H, H-14), 7.75-8 (m, 5H H-10+H-11+3Ar) 8.25 (m, 2H, 2Ar) 8.3 (dd, 1H, H-12) 8.75 (dd, 1H, H-9), 10.05 (s, 1H, CH=N).

Siguiendo el mismo procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

7-p-nitrobenzoiloxiiminometilcamptotecina

7-p-cianobenzoiloxiiminometilcamptotecina

7-p-tolilsulfoniloxiiminometilcamptotecina

EJEMPLO 7

7-t-butoxiiminometilcamptotecina N-óxido (CPT 198)

7-t-butoxiiminometilcamptotecina (30 mg, 0.067 mmol) se disolvió en ácido acético (5.2 ml) y 30% de peróxido de hidrógeno se agregaron. La mezcla se calentó a 70-80°C durante 9 horas, se condensó hasta alrededor de un tercio y el residuo se vertió en hielo, agua. El material precipitado se recogió mediante succión y se purificó mediante cromatografía de destello utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo

45/40
X

1/1 como eluyente para lograr 7-t-butoxiiminometilcamptotecina N-óxido como un polvo amarillo. (15.5 mg).

Obtenido 50%

punto de fusión: 185-190°C dec.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 0.87 (t, $J=7$ Hz, H3-18) 1.48 (s, 3 -CH₃) 1.76-1.95 (m, H2-19) 5.37 (s, H2-5) 5.42 (s, H2-17) 6.60 (s, -OH) 7.85-8.00 (m, H-10; H-11) 8.15 (s, H-14) 8.65-8.75 (m, H-9; H-12) 9.2 (s, CH=N).

De acuerdo con el mismo procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

7-metoxiiminometilcamptotecina N-óxido (CPT 208)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 0.87 (t, $J=7.35$ Hz, H3-18) 1.78-1.93 (m, H2-19) 4.12 (s, -OCH₃) 5.35 (s, H2-5) 5.43 (s, H2-17) 6.54 (s, -OH) 7.84-8.00 (m, H-10; H-11) 8.11 (s, H-14) 8.68-8.73 (m, H-9; H-12) 9.21 (s, CH=N).

7-(carboxidimetilmetoxi)iminometilcamptotecina N-óxido

7-(hidroximatildimetilmetoxi)iminometilcamptotecina N-óxido.

EJEMPLO 8

7-p-nitrobenciloxiiminometilcamptotecina (CPT177)

A una de 7-hidroxiiminometilcamptotecina (40 mg, 0,102 mmol) y carbonato de sodio (10,9 mg, 0,102 mmol) en etanol (4 ml), 4-nitrobencilbromuro (22 mg, 0,102 mmol.) se agregaron y la mezcla se sometió a reflujo durante 2,5 horas. El solvente se evaporó bajo reducida presión y el residuo se purificó mediante cromatografía de destello utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo 3/7 como eluyente para lograr 10,5 mg of 7-pnitrobenciloxiiminometilcamptotecina.

Obtenido 20%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 0.88 (t, $J=7$ Hz, H3-18) 1.80-1.92 (m, H2-19) 5.23 (s, CH2-0) 5.45(s, H2-5) 5.57 (s, H2-17) 6.55 (s, -OH) 7.35 (s, H-14) 7.75-7.95 (m, 2Ar; H-10; H-11) 8.2-8.4 (m, 2Ar; H-12) 8.65 (dd, $J=8.46$ Hz; $J=1.47$ Hz, H-9) 9.50 (s, -CH=N).

De acuerdo con el mismo procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

7-p-metilbenciloxiiminometilcamptotecina (CPT178)

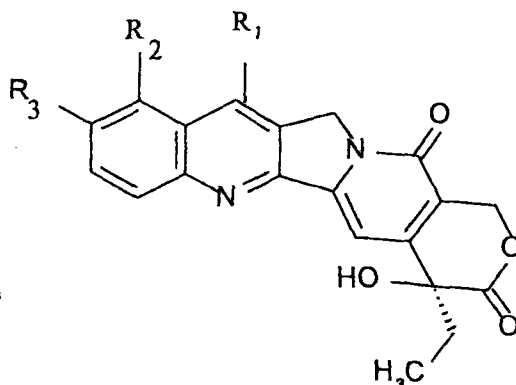
punto de fusión 203°C dec.

7-pentafluorobenciloxiiminometilcamptotecina (CPT182)

punto de fusión 200°C dec.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



donde R_1 es un grupo $-C(R_5)=N-O_{(n)}R_4$, donde R_4 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado o un grupo alquenilo C_1-C_8 lineal o ramificado, o cicloalquilo C_3-C_{10} , o grupo cicloalquilo (C_3-C_{10}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{14}) , o grupo arilo (C_6-C_{14}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, o un grupo heterocíclico o heterociclo -alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, dicho grupo heterocíclico que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste de átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_8) , y/o oxígeno y/o azufre; dichos grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, ariloalquilo, heterocíclico o heterociclo alquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, keto, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , fenilo, ciano, nitro, $-NR_6R_7$, donde R_6 y R_7 , iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado; el grupo $-COOH$ o uno de sus ésteres farmacéuticamente aceptables; o el grupo $-CONR_8R_9$ grupo, donde R_8 y R_9 , iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, fenilo; o

R_4 es un grupo aroil (C_6-C_{10}) o arilsulfonil (C_6-C_{10}), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de halógeno, hidroxil, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, alcoxi (C_1-C_8) lineal o ramificado, fenilo, ciano, nitro, $NR_{10}R_{11}$, donde R_{10} y R_{11} , iguales o diferentes entre ellos son hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado;

R_4 es un grupo poliaminoalquilo; o

R_4 es un grupo glicosil;

n es el número 0 o 1;

R_5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, , o alqueno C_1-C_8 lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, arilo (C_6-C_{14}), arilo (C_6-C_{14}) - alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado;

R_2 y R_3 , iguales o diferentes entre ellos son hidrógeno, hidroxil, alcoxi C_1-C_8 lineal o ramificado;

sus N_1 -óxidos, sus isómeros simples, en particular los isómeros sin y anti del grupo $-C(R_5)=N-O_{(n)}R_4$ grupo, sus posibles enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas relativas, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus metabolitos activos;

con la provisión de que cuando R_5 , R_2 y R_3 son hidrógeno y n es 1, entonces R_4 es diferente de hidrógeno.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 1.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 0.

49
L

4. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionados a partir del grupo que consiste de:

- 7-metoxiiminometilcamptotecina;
- 7- metoxiiminometil-10-hidroxicamptotecina;
- 7- (ter-butoxicarbonyl-2-propoxi)iminometilcamptotecina;
- 7-etoxiiminometilcamptotecina;
- 7-isopropoxiiminometilcamptotecina;
- 7-(2-metilbutoxi)iminometilcamptotecina;
- 7-t-butoxiiminometilcamptotecina;
- 7- t-butoxiiminometil- 1 0-hidroxicamptotecina;
- 7-t-butoxiiminometil- 1 0-metoxicamptotecina;
- 7- (4-hidroxibutoxi)iminometilcamptotecina;
- 7-trifenilometoxiiminometilcamptotecina;
- 7-carboximatoxiiminometilcamptotecina
- 7-(2-amino)etoxiiminometilcamptotecina;
- 7-(2-N,N-dimetilamino)etoxiiminometilcamptotecina;
- 7-aliloxiiminometilcamptotecina;
- 7-ciclohexyloximinometilcamptotecina;
- 7-ciclohexylmetoxiiminometilcamptotecina;
- 7-ciclooctyloximinometilcamptotecina;
- 7-ciclooctylmetoxiiminometilcamptotecina;
- 7-benciloxiiminometilcamptotecina;
- 7- [(1-benciloxiimino)-2-feniloetilcamptotecina;
- 7- (1-benciloxiimino)etilcamptotecina;
- 7- fenoxiiminometilcamptotecina,
- 7- (1-t-butoxiimino)etilcamptotecina.
- 7-p-nitrobenciloxiiminometilcamptotecina,
- 7-p-metilbenciloxiiminometilcamptotecina; ✓
- 7-pentafluorobenciloxiiminometilcamptotecina;

7-p-fenilobenciloxiiminometilcamptotecina;
7-[2-(2,4-difluorofenilo)etoxi]iminometilcamptotecina;
7-(4-t-butilbenciloxi)iminometilcamptotecina;
7-(1-adamantiloxi)iminometilcamptotecina;
7-(1-adamantilmetoxi)iminometilcamptotecina;
7-(2-naftiloxi)iminometilcamptotecina;
7-(9-antrilmetoxi)iminometilcamptotecina;
7-oxiranilmetoxiiminometilcamptotecina;
7-(6-uracil)metoxiiminometilcamptotecina;
7-[2-(1-uracil)etoxiliminometilcamptotecina;
7-(4-piridil)metoxiiminometilcamptotecina;
7-(2-tienil)metoxiiminometilcamptotecina;
7-[(N-metil)-4-piperidinyllmetoxiiminometilcamptotecina;
7-[2-(4-morpholininyll)etoxiliminometilcamptotecina;
7-(benzoiloxiiminometil)camptotecina;
7-[(1-hidroxiimino)-2-feniloetil)camptotecina;
7-ter-butiloxiiminometilcamptotecina N-óxido;
7-metoxiiminometilcamptotecina N-óxido.

5. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionados a partir del grupo que consiste de:

7-[N-(4-aminobutil)-2-aminoetoxiliminometilcamptotecina;
7-[N-[N-(3-amino-1-propil)-4-amino-1-butil-3-aminopropil)
iminometilcamptotecina.

6. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionados a partir del grupo que consiste de:

7-(1,2:3,4-di-O-isopropilidene-D-galactopiranosiloxi) imino
metilcamptotecina;

7-(6-D-galactosiloxy)iminometilcamptotecina;
7-(6-D-glucosiloxy)iminometilcamptotecina.

7. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, seleccionados a partir del grupo que consiste de:

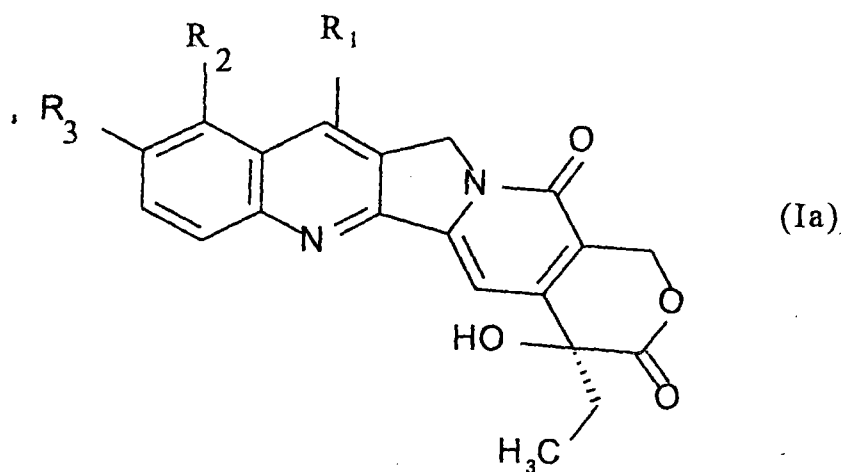
7-t-butiliminometilcamptotecina;
7-(4-amino)butiliminometilcamptotecina;
7-(4-hidroxi)butiliminometilcamptotecina;
7-(2-N,N-dimetilamino)etiliminometilcamptotecina;
7-aliliminometilcamptotecina;
7-ciclohexiliminometilcamptotecina;
7-feniloiminometilcamptotecina;
7-p-nitrofeniloiminometilcamptotecina;
7-benciliminometilcamptotecina;
7-(2-antrilmetil)iminometilcamptotecina;
7-(2-quinolilmetil)iminometilcamptotecina;
7-(2-thienyl)iminometilcamptotecina;
7-[N-[N-(3-amino-1-propil)-4-amino-1-butill-3-aminopropil]
iminometilcamptotecina;
7-(6-D-galactosil)iminometilcamptotecina.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, el cual es 7-(t-butoxi)iminometilcamptotecina.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, el cual es 7-benciloxiiminometilcamptotecina.

10. Un proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, donde n es 1 y R₄ es como se definió arriba, con la

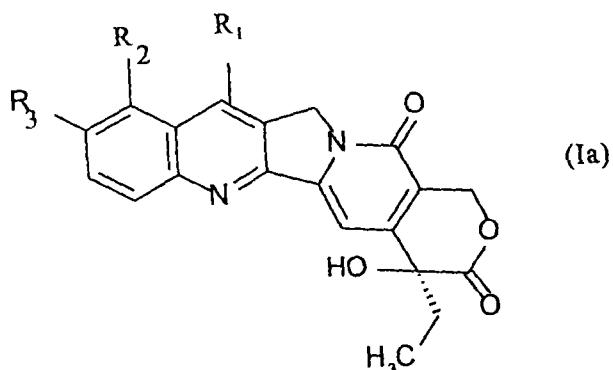
excepción de aroil y arilsulfonil, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (Ia)



donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=O$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I), con el compuesto de fórmula (IIa) R_4O-NH_2 , donde R_4 es como se definió arriba para dar los compuestos de fórmula (1), donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=NOR_4$, R_4 es definido como en la fórmula (I), excepto aroil y arilsulfonil.

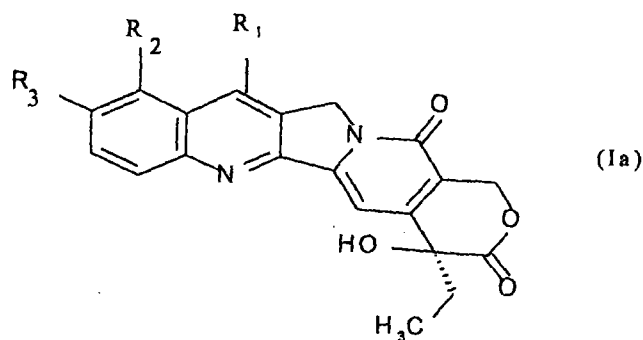
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la proporción molar entre el compuesto de fórmula (Ia) y el compuesto de fórmula (IIa) está compuesta entre 1:3 y 3: 1.

12. El proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, donde n es 1 y R_4 es tal como se definió arriba, con la excepción de aroil y arilsulfonil, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (Ia)



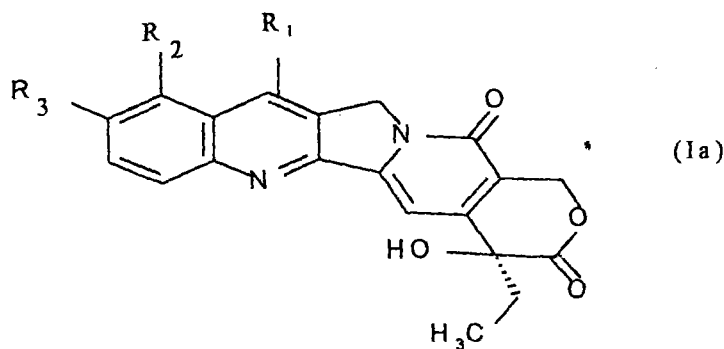
donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-OH$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I), con un haluro R_4-X , donde X es un halógeno y R_4 es como se definió arriba, para dar los compuestos de fórmula (I), donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-OR_4$, R_4 es como se definió en la fórmula (I), excepto aroil y arilsulfonil.

13. El proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, donde n es 1 y R_4 es aroil o arilsulfonil, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (1a)



Donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-OH$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I), con un cloruro de acilo R_4-COCl , donde R_4 es aroil o arilsulfonil como arriba, para dar los compuestos de fórmula (I), donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-OR_4$, R_4 es aroil o arilsulfonil.

14. Un proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, donde n es 0 y R_4 es como se definió arriba, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (Ia)



donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=O$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I), con el compuesto de fórmula (IIb) R_4-NH_2 , donde R_4 es como arriba, para dar los compuestos de fórmula (I), donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=N-R_4$, R_4 es definido como en la fórmula (I).

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, donde la proporción molar entre el compuesto de fórmula (Ia) y el compuesto de fórmula (IIb) está comprendido entre 1:3 y 3: 1.

16. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, como medicamentos.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9, en mezcla con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. La composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9, en mezcla con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente en combinación con otros ingredientes activos.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 donde dicho otro ingrediente activo es un anti tumores.

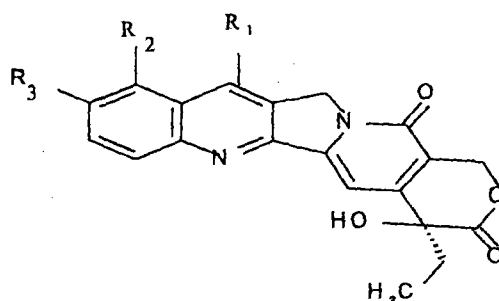
20. El uso de un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de tumores.

10

21. El uso de un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de infecciones virales.

22. El uso de un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento que tiene actividad antiplasmodium falciparum.

23. Los compuestos de fórmula (Ia)

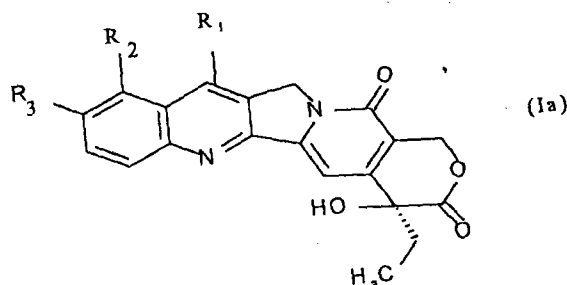


donde: R_1 es un grupo $-C(R_5)=N-OR_4$, donde R_4 es hidrógeno; o un grupo (C_6-C_{10}) aroil o arilsulfonil, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxil, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_8 lineal o ramificado, fenilo, ciano, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, donde R_{10} y R_{11} , iguales o diferentes entre ellos, son hidrógeno, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado;

R_2 y R_3 , iguales o diferentes entre ellos son hidrógeno, hidroxil, alcoxi C_1-C_8 lineal o ramificado;

como intermediarios en el proceso de la reivindicación 12.

24. Compuestos de fórmula (Ia)

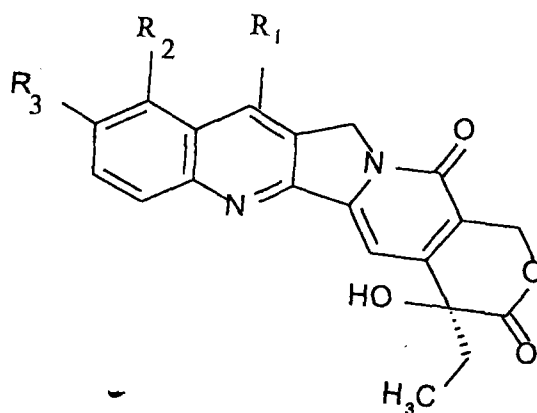




donde R_1 es el grupo $-C(R_5)=O$, y R_5 es como se definió para la fórmula (I), R_2 y R_3 son como se definió en la fórmula (I), como intermediarios en el proceso de las reivindicaciones 10 o 14.

EXTRACTO
DERIVADOS DE CAMPTOTECINA QUE TIENEN ACTIVIDAD
ANTI TUMORES

Se divulgan derivados de camptotecina de camptotecina de fórmula (1)



donde los grupos R_1 , R_2 y R_3 son como se definió en la descripción.

Los compuestos de fórmula (I) están dotados con actividad anti tumores y muestran un buen índice terapéutico.

También se divulgan procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y su uso en la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento de tumores, infecciones virales y *antiplasmodium alciparum*.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Nombre e identificación del Solicitante [☐]
- Nombre e identificación del Inventor [☐]
- Título o nombre de la Invención [☐]
- Descripción [☐]
- Reivindicaciones [☐]
- Resumen [☐]
- Comprobante de Pago [☐]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Nombre e identificación del peticionario [☐]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [☐]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [☐]
- Representación gráfica [☐]
- Comprobante de pago [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]


Firma Responsable

Fecha: _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-016957

430.
2000/03/0

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [] NO [x] **NO APLICABLE []** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [] NO [x] **NO APLICABLE []** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] NO [] **NO APLICABLE []** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] NO [] **EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [] NO [x] **NO APLICABLE []** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [] NO [x] **NO APLICABLE []** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [] NO [x] **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [] NO [x] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [x] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 9 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

67
60

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-16 957

430
2000/05/26

Concepto Técnico no 770 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/435//31/40//31/35

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Mayo 26/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

62
61

372.
2000/05/26

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 770

EXPEDIENTE N° 0-16957

IPC A61K 31/435 // 31/40 // 31/35

Debe tenerse en cuenta que el término "sus metabolitos activos", no permite definir claramente un compuesto químico preciso, ya que dicho término es muy ambiguo y por lo tanto no permite precisar el alcance de la invención. Por este motivo, es necesario suprimir dicho término del capítulo reivindicatorio, o precisar claramente los metabolitos a los cuales se hace referencia.

Adjuntar la tarjeta para el archivo temático y el extracto para publicación.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Santa Fe de Bogotá D.C., 26 de mayo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

EXPEDIENTE 00-016957

AUTO 0666

430
2000/06/08

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor xxxx, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 06 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.
fecha.

08 JUN 2000

notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA