

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 563**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2010 E 10708472 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2403856**

54 Título: **Derivados de metilendioxi benzo [I]fenantridina usados para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

06.03.2009 US 158156 P

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

22.04.2013

73 Titular/es:

RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY (50.0%)

Old Queens, Somerset Street

New Brunswick, NJ 08903, US y

UNIVERSITY OF MEDICINE AND DENTISTRY OF NEW JERSEY (50.0%)

72 Inventor/es:

LAVOIE, EDMOND, J.;

FENG, WEI y

LIU, LEROY, F.

74 Agente/Representante:

PERAL CERDÁ, David

ES 2 401 563 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de metilendioxiibenzo [i]fenantridina usados para tratar el cáncer.

5 Financiación gubernamental

La invención descrita en el presente documento se hizo con apoyo del gobierno con los números de concesión CA098127, CA39662 y CA077433 otorgados por el Instituto Nacional del Cáncer. El gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos en la invención.

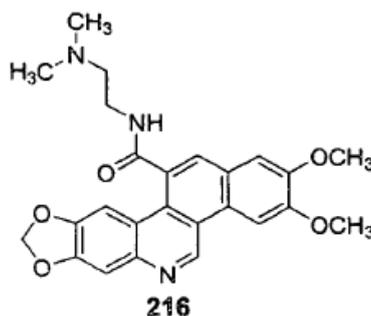
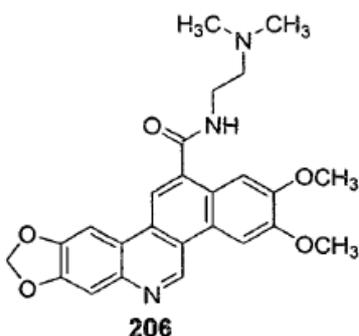
10

Antecedentes de la invención

Las topoisomerasas son enzimas ubicuas que participan en procesos tales como replicación, reparación, transcripción y recombinación de ADN así como condensación y segregación de cromosomas. La topoisomerasa I (TOP 1) es la diana de varios agentes antitumorales basándose en su capacidad de estabilizar el complejo de escisión enzima-ADN, que da como resultado daño al ADN y por último muerte celular. La camptotecina (CPT) fue el primer compuesto identificado como agente de direccionamiento a TOP1 (Hsaing, Y.H.; Hertsberg, R.; Hecht, S.; Liu, L.F. Camptothecin Induced Protein-Linked DNA Breaks Via Mammalian DNA Topoisomerase I, J. Biol. Chem., 1985, 260, 14873-14878). Desde entonces se han desarrollado dos agentes de direccionamiento a TOP1 clínicos, topotecán (Hycamtin®) e irinotecán (CPT-11/Camptosar®). La solubilidad en agua mejorada de topotecán e irinotecán con respecto a CPT fue crítica en su desarrollo en la práctica clínica. Estos agentes tienen incorporada, dentro de su estructura, la estructura de núcleo de camptotecina, que incluye una δ -lactona. Este resto lactona es susceptible de hidrólisis y el ácido carboxílico resultante tiene una alta afinidad por albúmina sérica humana. Además, se sabe que ambos de estos agentes clínicos son susceptibles de eflujo celular mediado por transportador, que puede limitar la acumulación intracelular y se ha asociado con la resistencia a múltiples fármacos. Específicamente la sobreexpresión de MDR1 (P-glicoproteína) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) se ha asociado con la resistencia a estas camptotecinas.

Los agentes de direccionamiento a topoisomerasa adicionales con propiedades anticancerígenas incluyen los descritos por LaVoie *et al.* en la patente estadounidense 7.208.492. Los compuestos particulares discutidos incluyen el compuesto 206 y el compuesto 216.

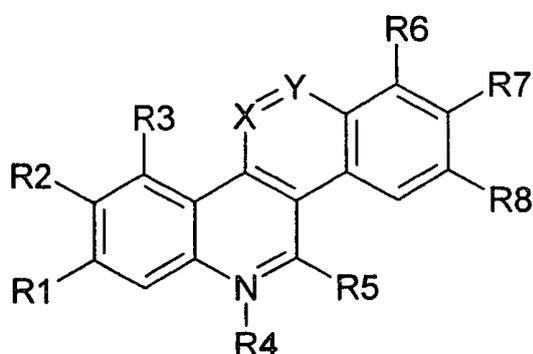
35



Éstos son los compuestos de fórmula II y fórmula I respetuosamente, tal como se describe en la patente estadounidense 7.208.492.

5 A pesar de estos informes anteriores existe actualmente una necesidad de agentes adicionales que sean útiles para tratar el cáncer. También existe una necesidad de agentes anticancerígenos, particularmente agentes de direccionamiento a topoisomerasa I que tengan citotoxicidad potenciada o estabilidad metabólica potenciada, semividas prolongadas o biodisponibilidad oral mejorada en mamíferos, o de agentes de direccionamiento a topoisomerasa I que no sean sustratos para un transportador de eflujo o que tengan una capacidad disminuida para retirarse de una célula mediante un transportador de eflujo.

El documento WO 99/31067 describe compuestos de fórmula:

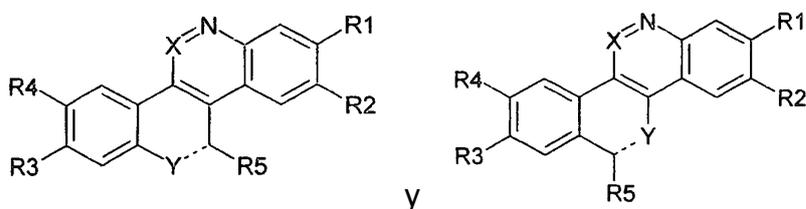


15 y su uso en el tratamiento del cáncer.

S. Zhu *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13 (2005), 6782-6794, describen ésteres y amidas del ácido 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-12-carboxílico y su citotoxicidad y actividad de direccionamiento a topoisomerasa I.

20 A.L. Ruchelman *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14 (2004), 5585-5589, describen derivados de ácido dimetoxibenzofenanthridin-12-carboxílico y 6H-dibenzo[*c,h*][2,6]naftiridin-5-onas y su citotoxicidad y actividad de direccionamiento a topoisomerasa I. El documento WO 2004/044174 describe compuestos de fórmulas:

25



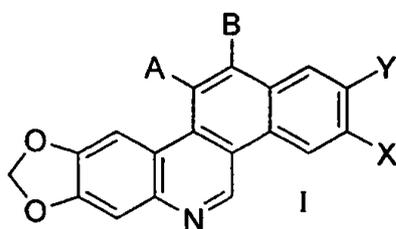
y su uso para tratar el cáncer y otros estados relacionados con topoisomerasa.

30 W. Feng *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16 (2008), 8598-8606, describen derivados de 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridina 11-sustituida y su citotoxicidad y actividad de direccionamiento a topoisomerasa I.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que muestran actividad inhibidora frente a topoisomerasa I y/o topoisomerasa II y compuestos que son agentes citotóxicos eficaces frente a células cancerosas incluyendo células cancerosas resistentes a fármacos. Los compuestos de la invención se basan en un núcleo de benzo[i]fenantridina con un resto carboxamida que comprende un grupo alquilo con un grupo amino colgante para el cual el metileno adyacente al grupo amino está disustituido. El solicitante ha descubierto que la disustitución de este metileno adyacente al grupo amino proporciona compuestos con citotoxicidad significativamente potenciada con respecto a los compuestos para los cuales el metileno no está sustituido. Se encontró que los compuestos representativos de la invención no son sustratos de BCRP.

Por consiguiente se proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de fórmula I:



15 en la que:

uno de A y B es $-C(O)NH(CR^6R^7)_nCR^1R^2NR^aR^b$ y el otro es H;

20 R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_3); o R^1 y R^2 junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3-6 miembros;

R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3) en el que el alquilo (C_1-C_3) puede estar opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo; o R^a y R^b junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazino, pirrolidino o piperidino;

para cada CR^6R^7 ; R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o CH_3 ;

n es 1,2 ó 3;

30 X es $-OCH_3$ e Y es $-OR^3$; o Y es $-OCH_3$ y X es OR^3 ;

R^3 es H, CH_3 , $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NR^cR^d$;

35 R^4 es alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^5 es alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o cicloalquilo (C_3-C_6); y

R^c y R^d son cada uno independientemente H, arilo, heteroarilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o alquilo (C₁-C₆); o R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazino, pirrolidino o piperidino;

5 o una sal del mismo.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica (por ejemplo para su uso en el tratamiento del cáncer tal como leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer renal, cáncer de próstata o cáncer de mama).

15 La invención también prevé el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento del cáncer (por ejemplo leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer renal, cáncer de próstata o cáncer de mama) en un mamífero (por ejemplo un ser humano).

20 La invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer (por ejemplo leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer renal, cáncer de próstata o cáncer de mama) en un mamífero (por ejemplo un ser humano).

25 En el presente documento se dan a conocer procedimientos y productos intermedios que son útiles para preparar compuestos de fórmula I o sales de los mismos.

Descripción detallada

35 Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa lo contrario: halo es flúor, cloro, bromo o yodo. Alquilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, etc. indican grupos tanto lineales como ramificados; pero la referencia a un radical individual tal como propilo abarca sólo el radical de cadena lineal, haciéndose referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada tal como isopropilo. Arilo indica un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico ortocondensado que tiene aproximadamente de nueve a diez átomos de anillo en los que al menos un anillo es aromático. Heteroarilo abarca un radical de un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos de anillo que consiste en carbono y de uno a cuatro heteroátomos cada uno seleccionado del grupo que consiste en oxígeno distinto de peróxido, azufre y N(X) en el que X está ausente o es H, O, alquilo (C₁-C₄), fenilo o bencilo, así como un radical de un heterociclo bicíclico ortocondensado de aproximadamente ocho a diez átomos de anillo que comprenden de uno a cuatro heteroátomos cada uno seleccionado del grupo que consiste en oxígeno distinto de peróxido, azufre y N(X).

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir en y estar aislados en formas racémicas y ópticamente

- activas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que tiene las propiedades útiles descritas en el presente documento, conociéndose ampliamente en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).
- 5
- 10 Los valores específicos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes y rangos, son sólo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los rangos definidos para los radicales y sustituyentes.
- Específicamente, alquilo (C₁-C₃) puede ser metilo, etilo, propilo o isopropilo; alquilo (C₁-C₆) puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo o hexilo; cicloalquilo (C₃-C₆) puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Tal como se usa en el presente documento el término "arilalquilo (C₁-C₆)" se refiere a un radical alquilo (C₁-C₆) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del radical alquilo (C₁-C₆) está reemplazado por un radical arilo. Tal como se usa en el presente documento el término "heteroarilalquilo (C₁-C₆)" se refiere a un radical alquilo (C₁-C₆) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del radical alquilo (C₁-C₆) está reemplazado por un radical heteroarilo.
- 15
- 20
- 25 Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que A es -C(O)NH(CR⁶R⁷)_nCR¹R²NR^aR^b y B es H.
- Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que B es -C(O)NH(CR⁶R⁷)_nCR¹R²NR^aR^b y A es H.
- 30 Un valor específico para n es 1 ó 2.
- Un valor específico para n es 1.
- Un valor específico para CR⁶R⁷ es CH₂.
- 35 Un valor específico para R¹ es alquilo (C₁-C₃).
- Un valor específico para R² es alquilo (C₁-C₃).
- 40 Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₃).
- Un valor específico para R¹ es metilo.
- 45 Un valor específico para R² es metilo.
- Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R¹ y R² son cada uno metilo.

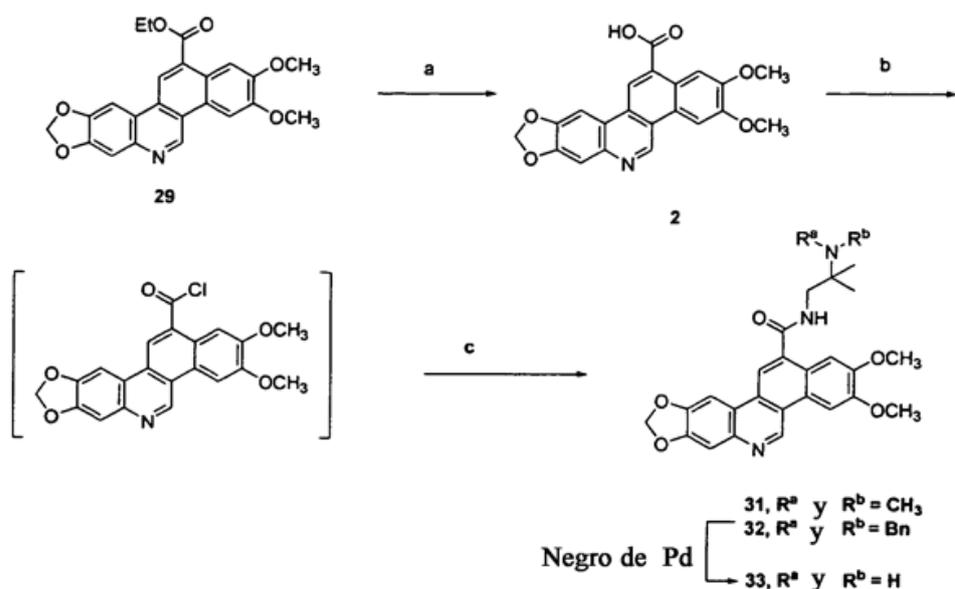
- Un valor específico para R^a es H o alquilo (C_1-C_3) en el que el alquilo (C_1-C_3) puede estar opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo.
- 5 Un valor específico para R^b es H o alquilo (C_1-C_3) en el que el alquilo (C_1-C_3) puede estar opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo.
- Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3).
- 10 Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^a y R^b son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_3).
- Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que R^a y R^b son cada uno metilo.
- 15 Un valor específico para A es $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_2)_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ o $-C(O)NH(CH_2)_3C(CH_3)_2N(CH_3)_2$.
- 20 Un valor específico para B es $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2N(CH_2Ph)_2$, $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-C(O)NH(CH_2)_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ o $-C(O)NH(CH_2)_3C(CH_3)_2N(CH_3)_2$.
- Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que X es $-OCH_3$ e Y es $-OR^3$.
- 25 Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que Y es $-OCH_3$ y X es $-OR^3$.
- Un valor específico para R^3 es H, CH_3 , $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NR^cR^d$.
- 30 Un valor específico para R^3 es $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NR^cR^d$.
- Un valor específico para R^3 es H.
- 35 Un valor específico para R^3 es CH_3 .
- Un valor específico para R^4 es alquilo (C_1-C_6).
- Un valor específico para R^5 es alquilo (C_1-C_6).
- 40 Un valor específico para R^c es H o alquilo (C_1-C_6).
- Un valor específico para R^d es H o alquilo (C_1-C_6).
- 45 Un compuesto específico de fórmula I es el compuesto 2,3-dimetoxi-N-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)-8,9-metilendioxiibenzo[i]fenantridin-12-carboxamida; o N-(2-(dibencilamino)-2-metilpropil)-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxiibenzo[i]fenantridin-12-carboxamida; o N-(2-amino-2-metilpropil)-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxiibenzo[i]fenantridin-12-carboxamida; o 2-(dimetilamino)-2-metilpropilamida

del ácido 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-11-carboxílico; o 2,3-dimetoxi-N-(3-(dimetilamino)-3-metilbutil)-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-12-carboxamida; o 2,3-dimetoxi-N-(4-(dimetilamino)-4-metilpentil)-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-12-carboxamida; 3-(dimetilamino)-3-metilbutilamida del ácido 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-11-carboxílico; 4-(dimetilamino)-4-metilpentilamida del ácido 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-11-carboxílico o una sal de los mismos.

Los procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los que los significados de los radicales genéricos son tal como se proporcionan anteriormente a menos que se matice de otra manera.

Los compuestos representativos de la invención se prepararon tal como se ilustra a continuación en los esquemas 1-6.

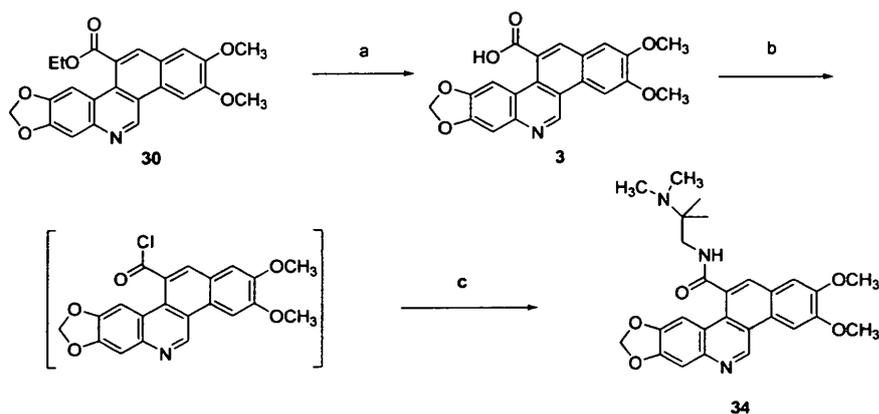
Esquema 1: Preparación de los compuestos 31, 32 y 33



(a) NaOH, agua; (b) cloruro de tionilo; (c) amina 7 ó 28.

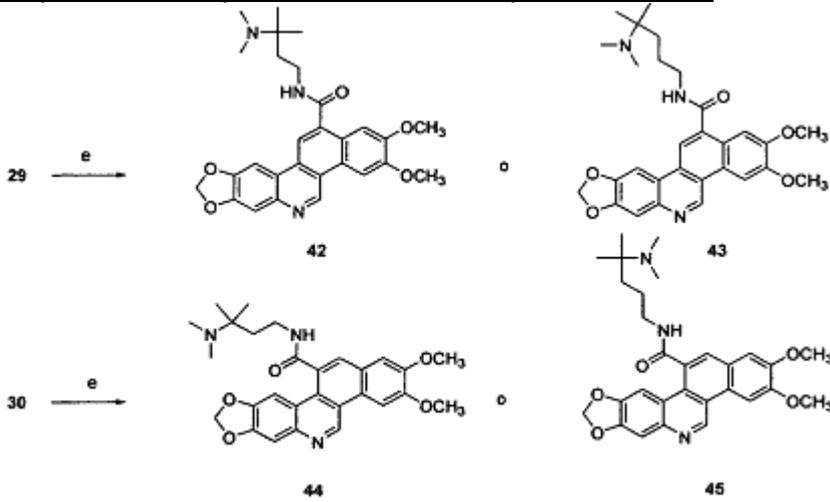
20

Esquema 2: Preparación del compuesto 34



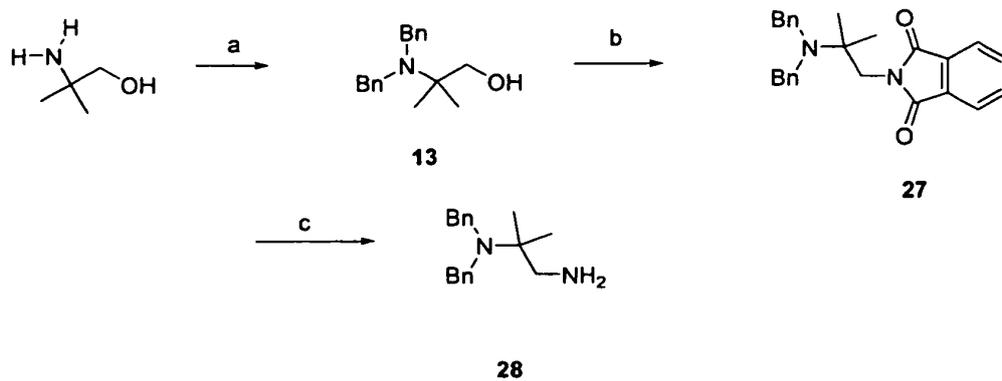
(a) NaOH, agua; (b) cloruro de tionilo; (c) amina 7.

Esquema 3: Preparación de los compuestos 42-45



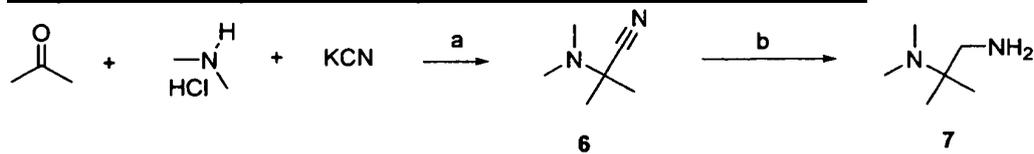
5 (a) NaOH, agua; luego cloruro de tionilo seguido por amina 40 ó 41.

Esquema 4: Preparación de producto intermedio de amina 28



10 (a) BnBr, K_2CO_3 , acetona; (b) PPh_3 , ftalimida, DEAD, THF
(c) NH_2NH_2 , EtOH, $60^\circ C$.

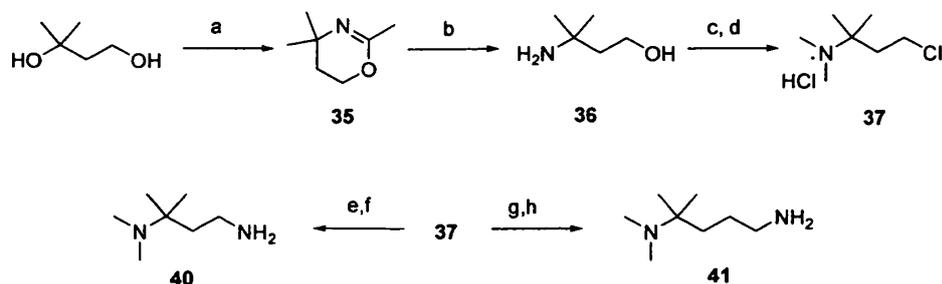
Esquema 5: Preparación de producto intermedio de amina 7



(a) Agua; (b) LAH, éter.

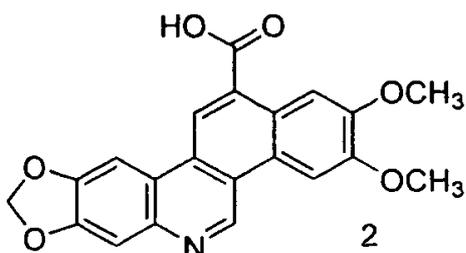
15

Esquema 6: Preparación de productos intermedios de amina 40 y 41



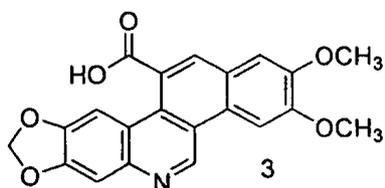
- 5 (a) Acetonitrilo, ácido sulfúrico; (b) NaOH, agua; (c) ácido fórmico, formaldehído; (d) cloruro de tionilo, cloroformo; (e) ftalimida de potasio, DMF; (f) hidrazina, EtOH; (g) KCN, 18-corona-6, acetonitrilo; (h) LAH, éter.

- 10 Puede prepararse un compuesto de fórmula I en la que B es $-C(O)NH(CR^6R^7)_nCR^1R^2NR^aR^b$ y A es hidrógeno convirtiendo un correspondiente ácido de fórmula 2:



- 15 en el compuesto de fórmula I, por ejemplo acoplando el ácido de fórmula 2 con una amina para proporcionar un compuesto de fórmula I. Por tanto, el ácido intermedio de fórmula 2 es útil para preparar un compuesto de fórmula I.

- 20 Puede prepararse un compuesto de fórmula I en la que A es $-C(O)NH(CR^6R^7)_nCR^1R^2NR^aR^b$ y B es hidrógeno convirtiendo un correspondiente ácido de fórmula 3:



- 25 en el compuesto de fórmula I, por ejemplo acoplando el ácido de fórmula 3 con una amina para proporcionar un compuesto de fórmula I. Por tanto, el ácido intermedio de fórmula 3 es útil para preparar un compuesto de fórmula I.

Por consiguiente, se describe un método:

a) para preparar un compuesto de fórmula I en la que B es $-C(O)NH(CR^6R^7)_nCR^1R^2NR^aR^b$ que comprende tratar un compuesto de fórmula 2 con una amina apropiada (por ejemplo $H_2N(CR^6R^7)_nCR^1R^2NR^aR^b$) para proporcionar el compuesto de fórmula I.

5

b) para preparar un compuesto de fórmula I en la que A es $-C(O)NH(CR^6R^7)_nCR^1R^2NR^aR^b$ que comprende tratar un compuesto de fórmula 3 con una amina apropiada (por ejemplo $H_2N(CR^6R^7)_nCR^1R^2NR^aR^b$) para proporcionar el compuesto de fórmula I.

10

c) para preparar un compuesto de fórmula I que comprende desproteger un correspondiente compuesto que porta uno o más grupos protectores para proporcionar el compuesto de fórmula I.

15

d) para preparar una sal de un compuesto de fórmula I que comprende tratar un compuesto de fórmula I con un ácido (por ejemplo un ácido orgánico o ácido inorgánico) o base (por ejemplo una base de álcali o base alcalina) para proporcionar la sal del compuesto de fórmula I.

20

En casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos, una sal de un compuesto de fórmula I puede ser útil como producto intermedio para aislar o purificar un compuesto de fórmula I. Adicionalmente, la administración de un compuesto de fórmula I como sal de base o ácido farmacéuticamente aceptable puede ser apropiada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánicas formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

25

30

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos convencionales ampliamente conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado que proporciona un anión fisiológicamente aceptable. También pueden prepararse sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

35

Los compuestos de fórmula I pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un huésped mamífero, tal como un paciente humano en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, es decir, por vía oral o por vía parenteral, por vías intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

40

Por tanto, los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de vaina blanda o dura, pueden comprimirse para dar comprimidos o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos que pueden ingerirse, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Tales

45

composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, naturalmente, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante tal como menta, aceite de la gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, píldoras o cápsulas con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante tal como aroma de cereza o naranja. Naturalmente, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en dispositivos, partículas y preparaciones de liberación sostenida.

El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o por vía intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las disoluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezclados con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir dispersiones o disoluciones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo que se adaptan para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones infusibles o inyectables estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo o portador líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede provocarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares,

tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse por el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

- 5 Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros componentes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización por filtro. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado al vacío y las técnicas de secado por congelación, que producen un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional presente en las disoluciones esterilizadas por filtración anteriormente.

- 15 Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, será deseable en general administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un portador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

- 20 Los portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina, nanopartículas, y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o combinaciones de agua-alcohol/glicol, en los que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse a partir de almohadillas absorbentes, usadas para impregnar vendajes y otros apósitos, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de aerosol o de tipo bomba.

- 30 También pueden emplearse espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, ésteres y sales de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con portadores líquidos para formar pastas untables, geles, pomadas, jabones, y similares, para la aplicación directamente a la piel del usuario.

- 35 Las dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos de animal. Los métodos para la extrapolación de las dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos se conocen en la técnica; por ejemplo, véase la patente estadounidense n.º 4.938.949.

- 40 La cantidad del compuesto, o una sal activa o derivado del mismo, requerida para su uso en el tratamiento variará no sólo con la sal particular seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza del estado que está tratándose y la edad y el estado del paciente y será en última instancia a criterio del médico encargado.

- 45 Sin embargo, en general una dosis adecuada estará en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg/kg, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal al día, tal como de 1 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día, preferiblemente en el intervalo de 1 a 20 mg/kg/día.

5 El compuesto se formula de manera conveniente en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de 0,5 a 100 mg, de manera conveniente de 1 a 75 mg, de la manera más conveniente, de 0,5 a 25 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria. En una realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención formulado en una forma de dosificación unitaria de ese tipo.

10 La dosis deseada puede presentarse de manera conveniente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones espaciadas libremente diferenciadas.

15 La capacidad de un compuesto de la invención para realizar la escisión de ADN mediada por topoisomerasa I o II puede determinarse usando modelos farmacológicos que se conocen ampliamente en la técnica, por ejemplo, usando un modelo similar a la prueba A descrita a continuación.

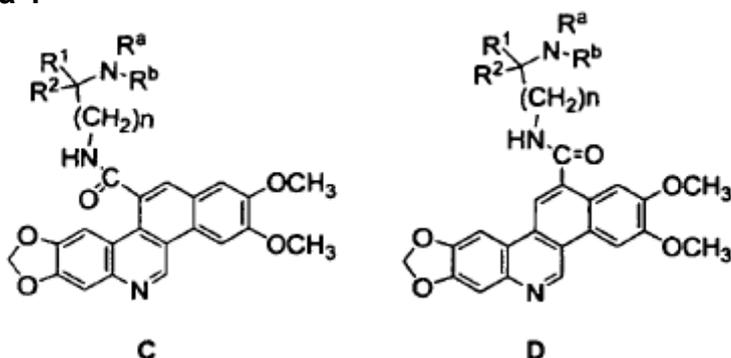
Prueba A. Ensayo de escisión de ADN mediada por topoisomerasa I

20 Se expresó la topoisomerasa I humana en *Escherichia coli* y se aisló como una proteína de fusión recombinante usando un sistema de expresión T7 tal como se describió anteriormente (31). También se purificó el plásmido YepG mediante el método de lisis alcalina seguido por la desproteínización con fenol y el método de centrifugación isopícnica con CsCl/etidio tal como se describe (32). Se realizó el marcado del extremo 3' del plásmido mediante digestión con una enzima de restricción seguida por ocupación de extremos con la polimerasa Klenow tal como se describió anteriormente (33). Se realizaron los ensayos de escisión tal como se notificó anteriormente (34, 35). Se incubaron el fármaco y el ADN en presencia de topoisomerasa I durante 30 min. a temperatura ambiente. Se terminaron las reacciones mediante la adición de 5 μ l de SDS al 5% y proteína cinasa K 1 mg/ml con 1 h adicional de incubación a 37°C. Entonces se desnaturalizaron de manera alcalina las muestras mediante la adición de NaOH, EDTA, sacarosa y bromofenol azul hasta concentraciones finales de 75 mM, el 2,5% y 0,05 mg/ml, respectivamente, antes de cargarlas en un gel de agarosa neutro. Tras el desarrollo de los geles, normalmente se usó exposición de 24 h para obtener autorradiogramas que dan una idea general de la fragmentación de ADN. Se notifican los valores de escisión de ADN mediada por topoisomerasa I como la concentración efectiva relativa (REC). El valor de REC refleja las concentraciones con respecto a camptotecina, cuyo valor se asume de manera arbitraria como 0,2, que puede producir la misma escisión del 10% sobre el ADN del plásmido en presencia de topoisomerasa I humana. Se muestran los resultados para el ensayo para compuestos representativos de la invención de fórmula I junto con los compuestos de comparación en la tabla 1. Los datos demuestran que los compuestos representativos de la invención seleccionan como diana la topoisomerasa I.

35

40

Tabla 1



Compuesto					Escisión de ADN mediada por TOP1 (valor de REC)
		n	R ^a y R ^b	R ¹ y R ²	
216	C	1	CH ₃	H	0,2
34	C	1	CH ₃	CH ₃	0,09
44	C	2	CH ₃	CH ₃	0,4
45	C	3	CH ₃	CH ₃	2,5
206	D	1	CH ₃	H	0,1
31	D	1	CH ₃	CH ₃	0,1
32	D	1	Bn	CH ₃	1,5
33	D	1	H	CH ₃	1,1
48	D	2	CH ₃	H	3
42	D	2	CH ₃	CH ₃	2,3
43	D	3	CH ₃	CH ₃	3,4
CPT					0,2
Topotecán					1,0

5 Puede usarse un ensayo similar para evaluar la capacidad de un compuesto de la invención para realizar la escisión de ADN mediada por topoisomerasa II reemplazando la topoisomerasa I humana usada en la prueba A por una topoisomerasa II adecuada.

10 Pueden determinarse los efectos citotóxicos de un compuesto de la invención usando modelos farmacológicos que se conocen ampliamente en la técnica, por ejemplo, usando un modelo similar a la prueba B descrita a continuación.

Prueba B. Ensayos citotóxicos (líneas de células cancerosas y líneas de células transportadoras de flujo)

15 Se determinó la citotoxicidad usando el ensayo de citotoxicidad de tetrazolinio en placa de microtitulación MTT (MTA). Se proporcionaron el RPMI 8402 de linfoblasto humano y su línea celular variante resistente a camptotecina, CPT-K5 por el Dr. Toshiwo Andoh (Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japón) (36). Se obtuvieron la línea celular de leucemia de ratón P388 y su variante deficiente en TOP1 resistente a CPT P388/CPT45 (37) de Michael R. Mattern y Randal K. Johnson (GlaxoSmithKline, King of Prussia, PA). Se obtuvieron la línea celular KB3-1 y su variante KBV-1 resistente a

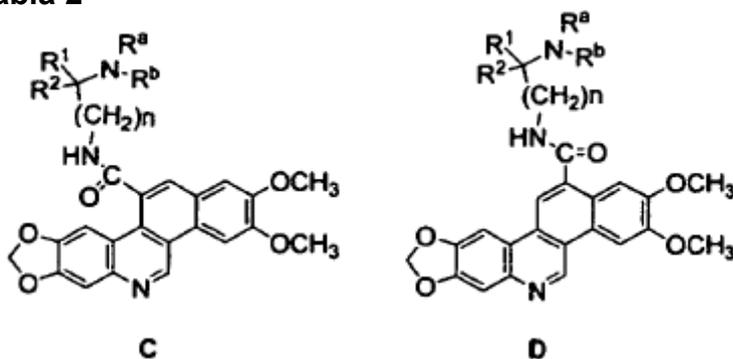
20 múltiples fármacos (38) de K.V. Chin (The Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick, NJ). Se derivó la línea celular KBH5.0 tal como se indicó anteriormente (21) a partir de KB3-1 mediante selección paso a paso frente a Hoechst 33342. Se realizó el ensayo de citotoxicidad usando placas de microtitulación de 96 pocillos. Se hicieron cre-

cer células en suspensión a 37°C en CO₂ al 5% y se mantuvieron mediante paso regular en medio RPMI complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10%, L-glutamina (2 mM), penicilina (100 U/ml) y estreptomina (0,1 mg/ml). Para la determinación de la CI₅₀, se expusieron de manera continua células durante cuatro días a concentraciones variables de fármaco, y se realizaron ensayos de MTT al final del cuarto día. Se realizó cada ensayo con un control que no contenía ningún fármaco. Se realizaron todos los ensayos al menos dos veces en seis pocillos por duplicado.

A continuación en la tabla 2 se muestran los resultados experimentales de la prueba B para los compuestos representativos de la invención que son los compuestos de fórmula I y los compuestos comparadores. Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención pueden funcionar como agentes citotóxicos frente a líneas de células tumorales. Por consiguiente, los compuestos de la invención de fórmula I pueden ser útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer (por ejemplo leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer renal, cáncer de próstata o cáncer de mama) y para tratar tumores que son resistentes a otros agentes quimioterápicos.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles como herramientas farmacológicas para la investigación adicional de la función de la topoisomerasa I.

Tabla 2



Compuesto					Citotoxicidad CI ₅₀ (μM)			
		n	R ^a y R ^b	R ¹ y R ²	RPMI8402	CPT-K5	P388	P388/CPT45
216	C	1	CH ₃	H	0,035	0,63	0,015	0,26
34	C	1	CH ₃	CH ₃	0,003	0,5	0,002	0,23
44	C	2	CH ₃	CH ₃	0,15	5	0,27	1,27
45	C	3	CH ₃	CH ₃	0,28	5,5	0,28	3,25
206	D	1	CH ₃	H	0,003	1,0	0,003	0,32
31	D	1	CH ₃	CH ₃	0,002	0,79	0,002	0,25
32	D	1	Bn	CH ₃	0,06	5,0	0,03	1,3
33	D	1	H	CH ₃	0,01	2,2	0,02	0,76
48	D	2	CH ₃	H	0,05	2,0	0,03	0,34
42	D	2	CH ₃	CH ₃	0,025	2,07	0,09	0,53
43	D	3	CH ₃	CH ₃	0,16	3,0	0,18	0,4
CPT					0,006	> 10	0,014	> 10
Topotecán					0,021	> 10	0,045	> 10

Puede determinarse la capacidad de un compuesto de la invención para transportarse activamente usando modelos farmacológicos que se conocen ampliamente en la técnica, por ejemplo, usando un modelo similar a la prueba descrita a continuación.

- 5 También se sometieron a prueba la citotoxicidad de los compuestos representativos de la invención sobre la línea celular KB3-1 (línea celular original), KBV-1 (una variante que sobreexpresa el transportador de eflujo MDR1) y KBH5.0 (una variante que sobreexpresa BCRP). Se tabulan los datos en la tabla 3. Las diferencias en la citotoxicidad
10 relativa entre las líneas celulares original y variante pueden ser indicativas de un compuesto que es un sustrato para un transportador de eflujo. Estos datos sugieren que todos los compuestos sometidos a prueba pueden ser sustratos a grados variables para MDR1 y que los compuestos 31 y 34 no son sustratos para BCRP. Por consiguiente, los compuestos de la invención de fórmula I pueden ser útiles para tratar tumores que
15 son resistentes a otros agentes anticancerígenos, especialmente agentes anticancerígenos que son susceptibles de eflujo mediante BCRP (por ejemplo antraciclinas, mitoxantrona, topotecán, irinotecán, bisantrona, doxorubicina, daunorubicina y epirubina).

Tabla 3

Compuesto	KB3-1	KBV-1	KBH5.0
216	0,027	1,4	0,2
34	0,003	0,065	0,01
44	0,24	> 10	0,47
45	0,21	> 10	0,85
206	0,005	0,22	0,06
31	0,001	0,03	0,004
32	0,02	2,9	0,6
33	0,004	0,48	0,19
42	0,05	2,5	0,16
43	0,25	2,8	0,6
CPT	0,015	0,025	0,026
Topotecán	0,04	0,44	0,44

- 20 La actividad antitumoral *in vivo* de un compuesto de la invención puede determinarse usando modelos farmacológicos que se conocen ampliamente en la técnica, por ejemplo, usando un modelo similar a la prueba C descrita a continuación.

Prueba C. Ensayo de xenoinjerto de tumor humano

- 25 Se realizaron ensayos biológicos usando ratones NCR/NU NU hembra de aproximadamente 9 semanas de edad tal como se obtienen a partir de Taconic Farms, Inc. (Germantown, NY, EE.UU.). Se alojaron 4 ratones por jaula en jaulas microaisladoras con filtro HEHA de flujo laminar (Allentown Caging Equipment Co., Allentown, NJ, EE.UU.). Se alimentaron los ratones con Purina Autoclavable Breeder Chow n.º 5021 y
30 se les proporcionó agua potable, purificada mediante osmosis inversa, a voluntad. Cinco días tras la llegada a la instalación para animales, se les inocularon a los ratones en el costado derecho $1,5 \times 10^6$ células tumorales MDA-MB-435 en 0,1 ml de medio RPMI 1640 mediante inyección s.c. (aguja de calibre 25 x 5/8"). Se hicieron crecer las células MDA-MB-435 en matraces de 75 cm² usando medio RPMI 1640 y suero bovino fetal al
35 10%. Los tumores eran de tamaño suficiente a los 19-20 días tras la inoculación. Se

emparejaron uniformemente los ratones portadores de tumor en cada grupo experimental basándose en el volumen del tumor. Se calculó el volumen del tumor midiendo el tumor con un microcalibrador. La longitud (l) es la distancia bidimensional máxima del tumor y el ancho (w) es la distancia máxima perpendicular a esta longitud medida en mm. Se calculó el volumen del tumor usando la fórmula $(l \cdot w^2)/2$. Se pesó individualmente cada ratón en este estudio diariamente. Se prepararon ajustes de dosis para cada grupo experimental, tal como se indica en la tabla 4, durante todo el estudio basándose en el efecto o la falta de efecto de tratamiento en los pesos corporales promedio. Se determinó el volumen del tumor para cada ratón individual uno de cada dos días. El compuesto 31, el análogo de α, α -dimetilo de 206, se toleró mejor y fue significativamente más eficaz que 206 como agente antitumoral tal como se indica en la tabla 4.

Tabla 4. Actividad antitumoral *in vivo* del análogo de α, α -dimetilo 31 en ratones desnudos atímicos con xenoinjertos de tumor humano MDA-MB-435

Comp.	Vía	Volumen del tumor promedio (mm ³)							Dosis total (mg/kg)/ratón
		Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35	Día 42	Día 49	
31	i.p. ^a	96	122	147	191	201	227	248	152,82 mg/kg
31	p.o. ^b	93	112	121	147	164	252	301	208,13 mg/kg
206	i.p. ^d	63	101	191	423	898	1294	1382	131,25 mg/kg
Vehículo	i.p. ^c	84	143	219	488	871	1197	1238	

^aLa dosis inicial fue de 3,75 mg/kg una vez al día x 5 veces/semana durante 4,5 semanas. Se ajustó la administración a 4,875 mg/kg una vez al día x 5 veces/semana durante media semana y se aumentó hasta 5,625 mg/kg una vez al día x 5 veces/semana durante 2 semanas en vista del aumento de peso; ^bLa dosis inicial fue de 5,625 mg/kg una vez al día x 5 veces/semana durante 5 semanas y se aumentó hasta 6,75 mg/kg una vez al día x 5 veces/semana durante 2 semanas. ^cEl vehículo consistía en citrato al 0,1% en H₂O x 5 veces/semana durante 2 semanas. ^dLa dosis inicial fue de 5,625 mg/kg una vez al día x 5 veces/semana durante 5 semanas y se aumentó hasta 6,75 mg/kg una vez al día x 5 veces/semana durante 2 semanas.

También se sabe que los inhibidores de la topoisomerasa tienen actividad antibacteriana, antifúngica, antiprotozoaria, antihelmíntica y antiviral. Por consiguiente, los inhibidores de la topoisomerasa de la invención también pueden ser útiles como agentes antibacterianos, antifúngicos, antipsoriásicos (psoriasis), antiprotozoarios, antihelmínticos o antivirales. En particular, los compuestos de la invención que demuestran poca o ninguna actividad como venenos de topoisomerasa I de mamífero, debido a la posibilidad de mecanismo de acción molecular similar, podrían ser agentes antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antihelmínticos o antivirales altamente activos y selectivos. Por tanto, determinados compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles como agentes antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antihelmínticos o antivirales sistémicos en mamíferos. Se describe en el presente documento el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento útil para producir un efecto antibacteriano, antifúngico, antiprotozoario, antihelmíntico o antiviral en un mamífero.

Tal como se usa en el presente documento, el término “tumores sólidos de mamíferos” incluyen cánceres de la cabeza y cuello, pulmón, mesotelioma, mediastino, esófago, estómago, páncreas, sistema hepatobiliar, intestino delgado, colon, recto, ano, riñón, uretra, vejiga, próstata, uretra, pene, testículos, órganos ginecológicos, ovarios, mama, sistema endocrino, piel, sistema nervioso central; sarcomas del tejido blando y hueso; y melanoma de origen cutáneo e intraocular. El término “tumores malignos hematológicos” incluye linfomas y leucemia infantil y, enfermedad de Hodgkin, linfomas de origen linfocítico y cutáneo, leucemia aguda y crónica, neoplasia de células plasmáticas y cánceres asociados con SIDA. Las especies de mamíferos preferidas para el tratamiento son seres humanos y animales domesticados.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

15 Ejemplo 1. Síntesis del compuesto 31

2,3-Dimetoxi-N-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)-8,9-metilen-dioxibenzo[*i*]fenantridin-12-carboxamida (31). A una suspensión de ácido 2 (450 mg, 1,2 mmol) (Zhu, S. Ruchelman, A.L., Zhou, N., Liu, A.A., Liu, L.F., y LaVoie, E.J., Bioorg. Med. Chem., 13, (2005) 6782-6794) en CHCl_3 anhidro (250 ml) se le añadió SOCl_2 (18 ml, 247 mmol) y se sometió a reflujo durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción en rotavapor y se secó a alto vacío durante 1 hora. Se suspendió el residuo sólido en una mezcla de DCM anhidro (150 ml) y TEA (10 ml, 72 mmol) y se agitó durante 2 horas. Entonces se cargó con 2-dimetilamino-2-metilpropilamina (7) (2,5 g, 21 mmol) y se agitó durante 1 hora, se diluyó con disolución de NaHCO_3 sat. y se extrajo. Se secó la fase orgánica, se filtró, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida produciendo 31 al 84%; pf 274-276°C; IR (CHCl_3) 3384, 1663; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,23 (s, 6H), 2,31 (s, 6H), 3,62 (d, 2H, J = 5), 4,04 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 6,13 (s, 2H), 7,28 (sa, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,72 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 19,6, 37,4, 46,8, 55,0, 55,1, 98,2, 101,1, 105,1, 105,6, 116,4, 119,7, 119,9, 124,7, 128,5, 135,5, 140,8, 143,8, 147,6, 148,5, 148,9, 149,6, 169,2; EMAR calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{Li}$: 482,2267; hallado 482,2278

Se preparó la amina requerida, 2-dimetilamino-2-metilpropilamina (7), tal como sigue.

35 a) 2-Dimetilamino-2-metilpropionitrilo (6). Se añadió una disolución de KCN (13 g, 200 mmol) en 100 ml de agua a una suspensión enfriada, con agitación de clorhidrato de dimetilamina (16,3 g, 200 mmol) y acetona (6,96 g, 120 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y entonces se extrajo con éter (50 ml x 3). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y entonces se concentró a vacío para proporcionar 9,32 g de producto con un rendimiento del 92% como un líquido similar al agua, incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,42 (s, 6H), 2,36 (s, 6H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 26,8, 40,8, 57,2, 119,7.

45 b) 2-Dimetilamino-2-metilpropilamina (7). A una suspensión de LAH (3,8 g, 100 mmol) en 150 ml de éter se le añadió una disolución de 6 (5,6 g, 50 mmol) en éter (12 ml) gota a gota a -5°C . Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y entonces se enfrió hasta -5°C . Se añadieron secuencialmente 4 ml de agua, 4 ml de NaOH al 15% y 12 ml de agua. Se filtró la mezcla resultante y se extrajo el filtrado con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se concentró el extracto orgánico a vacío y enton-

ces se destiló proporcionando 5,3 g de un líquido similar al agua, incoloro con un rendimiento del 91%. *pe* 145-147°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,95 (s, 6H), 1,38 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,56 (s, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 19,2, 37,5, 49,9, 55,8.

5 Ejemplo 2. Síntesis del compuesto 32

N-(2-(Dibencilamino)-2-metilpropil)-2,3-dimetoxi-8,9-metilen-dioxibenzo[*i*]fenantridin-12-carboxamida (32). A una suspensión de ácido 2 (97 mg, 0,26 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió un exceso de SOCl_2 (5 ml, 69 mmol) y se sometió a reflujo durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío hasta sequedad completa. Se suspendió el residuo en DCM (10 ml) y se sometió a reflujo con 2-dibencilamino-2-metil-propilamina (28) (400 mg, 1,5 mmol) durante 2 h. Se lavó la mezcla de reacción con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. Se evaporó el disolvente en rotavapor y se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida obteniendo un sólido de color amarillo claro 32 con un rendimiento del 60%; *pf* 257-259°C; IR (CHCl_3) 1651; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,54 (s, 6H), 3,84 (d, 2H, $J = 5$), 3,99 (s, 4H), 4,14 (s, 3H), 4,39 (s, 3H), 6,43 (s, 2H), 7,22 (m, 7H), 7,34 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,1 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 22,8, 48,2, 53,7, 56,0, 56,3, 99,5, 102,1, 102,3, 106,4, 116,7, 121,0, 124,1, 126,0, 127,1, 128,5, 137,5, 141,1, 144,3, 149,0, 150,2, 151,0, 169,3; EMAR calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{Li}$: 634,2893; hallado 634,2879.

Se preparó la amina requerida, 2-dibencilamino-2-metil-propilamina (28), tal como sigue.

25 a) 2-Dibencilamino-2-metilpropan-1-ol (13). A una disolución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (5,1 ml, 53,3 mmol) en acetona y agua (4:1, 100 ml) se le añadieron bromuro de bencilo y carbonato de potasio (14,74 g, 106,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta reflujo durante 40 h. Se evaporó la mezcla de reacción y se repartió en diclorometano y agua. Entonces se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó (Mg_2SO_4) y se evaporó, produciendo 15 g de 13 con un rendimiento del 98% como un sólido de color amarillo claro; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,13 (s, 6H), 3,02 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,76 (s, 4H), 7,17-7,28 (m, 10H).

35 b) 2-(Dibencilamino)-2-metilpropil)isoindolin-1,3-diona (27). A una disolución de trifenilfosfina (1,96 g, 7,5 mmol), ftalimida (1,1 g, 7,5 mmol) y 2-dibencilamino-2-metilpropan-1-ol (1,35 g, 5,0 mmol) en THF anhidro se le añadió DEAD (1,3 g, 7,5 mmol) en THF gota a gota para no permitir que la reacción superara la temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en columna ultrarrápida usando CHCl_3 al 20-30% en hexanos proporcionando 1,25 g (rendimiento del 62,5%) de 27.

45 c) 2-(2-(Dibencilamino)-2-metilpropilamina (28). A una disolución de 2-(dibencilamino)-2-metilpropil)isoindolin-1,3-diona (1,25 g, 3,14 mmol) en etanol absoluto (6 ml) y benceno (4 ml) se le añadieron 0,54 ml de ácido acético (9,42 mmol) seguido por hidrazina acuosa al 50% (0,46 ml, 9,42 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo durante 8 horas. Se filtró el residuo sólido resultante y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc y se extrajo dos veces con HCl 1,0 N. Se separó la fase acuosa, se hizo básica con NaOH al 5% y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica.

nica a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de MeOH al 1-2% en CHCl_3 proporcionando 474 mg (rendimiento del 56,4%) de 28.

5 Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 33

N-(2-Amino-2-metilpropil)-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-12-carboxamida (33). A una disolución de 32 (22 mg, 0,03 mmol) en ácido acético (5 ml) y ácido fórmico (1 ml) se le añadió negro de Pd (20 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, se concentró a presión reducida, se basificó con NaOH al 10% (4 ml) y se extrajo con metanol al 2% en cloroformo (60 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante una columna corta produciendo un sólido de color amarillo claro 155 con un rendimiento del 58%; pf 269-271°C (dec); IR (CHCl_3) 3373, 1635; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,23 (s, 6H), 3,83 (sa, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 6,12 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,80 (s, 1H); EMAR calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{Li}$: 454,1954; hallado 454,1943.

Ejemplo 4. Síntesis del compuesto 34

2-(Dimetilamino)-2-metilpropilamida del ácido 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-11-carboxílico (34). Se calentó una mezcla de ácido 3 (15 mg, 0,037 mmol) (documento US 7.208.492) en NaOH al 10% (5 ml) y etanol (10 ml) hasta reflujo con agitación durante 1 hora. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 2 N hasta pH = 4 y entonces se evaporó hasta sequedad. Se suspendió el residuo en 10 ml de diclorometano y se añadieron 0,5 ml de cloruro de tionilo. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción resultante durante 2 h y entonces se concentró. Se suspendió de nuevo el residuo de reacción en diclorometano y se añadieron 0,5 ml de trietilamina. Tras 15 min., se añadieron 0,5 ml de 2-dimetilamino-2-metilpropilamina (7) y se sometió a reflujo la mezcla de reacción resultante durante 1 h. Se eliminaron el disolvente orgánico y la amina en exceso a presión reducida y se cromatografió el residuo en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1 proporcionando 11 mg de un polvo blanquecino con un rendimiento del 62%; pf 222-225°C; IR (KBr) 1642; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,26 (s, 6H), 2,15 (s, 6H), 3,55 (d, 2H, J=4,8), 4,05 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 6,10 (s, 2H), 6,93 (a, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,85 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 19,8, 37,2, 47,8, 54,7, 55,2, 55,3, 100,9, 101,2, 101,8, 106,3, 107,2, 118,6, 120,6, 124,9, 125,2, 126,7, 129,6, 129,7, 142,6, 144,5, 147,0, 148,1, 149,3, 150,5, 171,0; EMAR calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{H}$: 476,2185; hallado 476,2180.

Ejemplo 5. Síntesis del compuesto 42

2,3-Dimetoxi-N-(3-(dimetilamino)-3-metilbutil)-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-12-carboxamida (42). Se sintetizó el compuesto 42 a partir del ácido 2 usando un procedimiento similar para 34 excepto que la amina usada fue 2-dimetilamino-2-metilbutilamina (40). Se obtuvieron 17 mg del sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 71%; pf 228-230°C; IR (KBr) 1636; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,54 (s, 6H), 2,33 (t, 2H, J= 8,4), 2,83 (s, 6H), 3,75 (t, 2H, J = 8,4), 4,03 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 6,14 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,70 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 20,5, 34,6, 35,4, 36,7, 54,9, 55,2, 63,5, 97,4, 98,5, 101,3, 101,7, 102,7, 105,3, 116,5, 119,5, 120,3, 123,0, 136,3, 137,4, 141,8, 148,6, 149,3, 150,2, 168,8; EMAR calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{H}$: 490,2336; hallado 490,2339.

Se preparó la amina requerida, 2-dimetilamino-2-metilbutilamina (40), tal como sigue.

5 a) Clorhidrato de 4-cloro-N,N,2-trimetilbutan-2-amina (37). A la amina primaria 36 (3 g, 29 mmol) se le añadieron lentamente ácido fórmico (2,86 ml, 73 mmol) y formalina (5,43 ml, 73 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta reflujo durante 5 h, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se basificó mediante KOH en exceso. Se extrajo la mezcla con éter (100 ml x 2). Se secó la fase de éter sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando un aceite incoloro. Se disolvió el aceite (1 g, 7,63 mmol) en cloroformo (15 ml) y se añadió cloruro de tionilo (2,78 ml, 38,2 mmol). Se calentó la
10 mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 horas, se evaporó hasta sequedad y entonces se trituró mediante éter. Se secó el sólido blanquecino resultante (1,35 g, rendimiento del 95%) a vacío durante la noche. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (s, 6H), 2,20 (t, 2H, J= 8,0), 2,65 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, J= 8,0); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 21,9, 37,6, 38,8, 39,6, 63,7.

15 b) 2-Dimetilamino-2-metilbutilamina (40). A una disolución de 37 (1 g, 5,4 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió ftalimida de potasio (2 g, 10,8 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 70°C durante 24 horas. Se extinguió la mezcla de reacción mediante 1 ml de agua y se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en cloro-
20 formo y se lavó con agua, se extrajo con HCl 2 N y entonces se basificó. Se extrajo de nuevo el precipitado mediante cloroformo (100 ml x 2). El concentrado de la disolución orgánica produjo finalmente 700 mg de un aceite amarillo, con un rendimiento del 50%. Se calentó el aceite amarillo (700 mg, 2,7 mmol) con hidrazina (0,8 ml, 16,2 mmol) en etanol (100 ml) hasta 60°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró y
25 se concentró el filtrado con cuidado proporcionando 200 mg de un aceite incoloro, con un rendimiento del 57%. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,01 (s, 6H), 1,47 (s, a, 1H), 1,56 (t, 2H, J= 8,0), 2,22 (s, 6H), 2,76 (t, 2H, J= 8,0); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 21,9, 37,1, 37,6, 42,5, 54,4. EMAR calculado para C₇H₁₈N₂H: 131,1543; hallado 131,1549.

30 Ejemplo 6. Síntesis del compuesto 43

2,3-Dimetoxi-N-(4-(dimetilamino)-4-metilpentil)-8,9-metilendioxi benzo[*ij*]fenantridin-12-
carboxamida (43). Se sintetizó el compuesto 43 a partir del ácido 2 usando un procedi-
miento similar para 34 excepto que la amina usada fue 2-dimetilamino-2-
metilpentilamina (41). Se obtuvieron 19 mg de sólido de color amarillo claro con un ren-
35 dimiento del 79%; pf 235-237°C; IR (KBr) 1623; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,32 (s, 6H), 1,79 (m, 4H), 2,52 (s, 6H), 3,63 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 6,06 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,67 (s, 1H); EMAR calculado para C₂₉H₃₃N₃O₅H: 504,2480; hallado 504,2478.

40 Se preparó la amina requerida, 2-dimetilamino-2-metilpentilamina (41), tal como sigue.

2-Dimetilamino-2-metilpentilamina (41). A una disolución de KCN (1,55 g, 23,8 mmol) en acetonitrilo se le añadió 18-corona-6 (229 mg) y luego el compuesto 37 (1,3 g, 8,1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante la noche y se concentró.
45 Se repartió el residuo en cloroformo y agua y se concentró el disolvente orgánico proporcionando 400 mg de un aceite amarillo, con un rendimiento del 38%. A una suspensión de LAH (380 mg, 10 mmol) en 150 ml de éter se le añadió una disolución de aceite obtenido anteriormente (350 mg, 2,7 mmol) en éter (2 ml) gota a gota a -5°C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y entonces se enfrió hasta -5°C.

Se añadieron secuencialmente 0,4 ml de agua, 0,4 ml de NaOH al 15% y 1,2 ml de agua. Se filtró la mezcla resultante y se extrajo el filtrado con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró el extracto orgánico a vacío y entonces se destiló produciendo 320 mg de un líquido similar al agua, incoloro con un rendimiento del 82%. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,00 (s, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,68 (m, 2H).

Ejemplo 7. Síntesis del compuesto 44

3-(Dimetilamino)-3-metilbutilamida del ácido 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[i]fenantridin-11-carboxílico (44). Se sintetizó el compuesto 44 a partir del ácido 3 usando un procedimiento similar para 34 excepto que la amina usada fue 2-dimetilamino-2-metilbutilamina (40). Se obtuvieron 17 mg de sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 70%; pf 233-235°C; IR (KBr) 1641; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,49 (s, 6H), 2,24 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 3,59 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 6,13 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 9,72 (s, 1H); EMAR calculado para C₂₈H₃₁N₃O₅H: 490,2336; hallado 490,2327.

Ejemplo 8. Síntesis del compuesto 45

4-(Dimetilamino)-4-metilpentilamida del ácido 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[i]fenantridin-11-carboxílico (45). Se sintetizó el compuesto 45 a partir del ácido 3 usando un procedimiento similar para 34 excepto que la amina usada fue 2-dimetilamino-2-metilpentilamina (41). Se obtuvieron 15 mg de sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 62%; pf 239-242°C; IR (KBr) 1649; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,42 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,63 (s, 6H), 3,61 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 6,22 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,83 (s, 1H); EMAR calculado para C₂₉H₃₃N₃O₅H: 504,2480; hallado 504,2481.

Ejemplo 9.

A continuación se ilustran formas de dosificación farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ('compuesto X'), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

<u>(i) Comprimido 1</u>	<u>mg/comprimido</u>
Compuesto X=	100,0
Lactosa	77,5
Povidona	15,0
Croscarmelosa sódica	12,0
Celulosa microcristalina	92,5
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	300,0

<u>(ii) Comprimido 2</u>	<u>mg/comprimido</u>
Compuesto X=	20,0
Celulosa microcristalina	410,0
Almidón	50,0
Glicolato sódico de almidón	15,0
Estearato de magnesio	<u>5,0</u>
	500,0

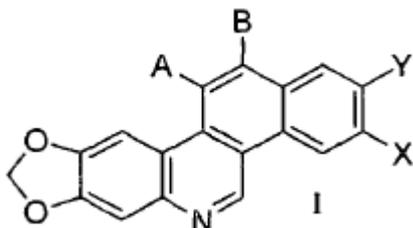
<u>(iii) Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Compuesto X=	10,0
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Lactosa	465,5
Almidón pregelatinizado	120,0
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	600,0
<u>(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
Compuesto X= (forma de ácido libre)	1,0
Fosfato de sodio dibásico	12,0
Fosfato de sodio monobásico	0,7
Cloruro de sodio	4,5
Disolución de hidróxido de sodio 1,0 N (ajuste del pH a 7,0-7,5)	c.s.
Agua para inyección	c.s. hasta 1 ml
<u>(v) Inyección 2 (10 mg/ml)</u>	<u>mg/ml</u>
Compuesto X= (forma de ácido libre)	10,0
Fosfato de sodio monobásico	0,3
Fosfato de sodio dibásico	1,1
Polietilenglicol 400	200,0
Disolución de hidróxido de sodio 0,1 N (ajuste del pH a 7,0-7,5)	c.s.
Agua para inyección	c.s. hasta 1 ml
<u>(vi) Aerosol</u>	<u>mg/bote</u>
Compuesto X=	20,0
Ácido oleico	10,0
Tricloromonofluorometano	5.000,0
Diclorodifluorometano	10.000,0
Diclorotetrafluoroetano	5.000,0

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica.

- 5 Se ha descrito la invención con referencia a diversas técnicas y realizaciones preferidas y específicas. Sin embargo, debe entenderse que pueden prepararse muchas variaciones y modificaciones permaneciendo dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5 en la que:

uno de A y B es $-C(O)NH(CR^6R^7)_nCR^1R^2NR^aR^b$ y el otro es H;

10 R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_3); o R^1 y R^2 junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3-6 miembros;

15 R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3) en el que el alquilo (C_1-C_3) puede estar opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo; o R^a y R^b junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazino, pirrolidino o piperidino;

para cada CR^6R^7 ; R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o CH_3 ;

n es 1, 2 ó 3;

20 X es $-OCH_3$ e Y es $-OR^3$; o Y es $-OCH_3$ y X es OR^3 ;

R^3 es H, CH_3 , $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NR^cR^d$;

25 R^4 es alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^5 es alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o cicloalquilo (C_3-C_6); y

30 R^c y R^d son cada uno independientemente H, arilo, heteroarilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o alquilo (C_1-C_6); o R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazino, pirrolidino o piperidino;

o una sal del mismo.

35

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

(i) A es $-C(O)NH(CR^6R^7)_nCR^1R^2NR^aR^b$ y B es H; o

40 (ii) B es $-C(O)NH(CR^6R^7)_nCR^1R^2NR^aR^b$ y A es H.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que n es 1 ó 2.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que cada CR^6R^7 es CH_2 .
- 5 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_3).
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3) en el que el alquilo (C_1-C_3) puede estar opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo.
- 10 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A es $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_2)_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ o $-C(O)NH(CH_2)_3C(CH_3)_2N(CH_3)_2$.
- 15 8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B es $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2N(CH_2Ph)_2$, $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-C(O)NH(CH_2)_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ o $-C(O)NH(CH_2)_3C(CH_3)_2N(CH_3)_2$.
- 20 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que:
- (i) X es $-OCH_3$ e Y es $-OR^3$; o
- 25 (ii) Y es $-OCH_3$ y X es $-OR^3$.
10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R^3 es $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$ o $-C(O)NR^cR^d$.
- 30 11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R^4 y R^5 son alquilo (C_1-C_6).
12. Compuesto según la reivindicación 10 u 11, en el que R^c y R^d son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_6).
- 35 13. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R^3 es H o CH_3 .
14. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:
- 40 2,3-dimetoxi-N-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-12-carboxamida;
- N-(2-(dibencilamino)-2-metilpropil)-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-12-carboxamida;
- 45 N-(2-amino-2-metilpropil)-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-12-carboxamida;
- 2-(dimetilamino)-2-metilpropilamida del ácido 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[*i*]fenantridin-11-carboxílico;

2,3-dimetoxi-N-(3-(dimetilamino)-3-metilbutil)-8,9-metilendioxi-benzo[i]fenantridin-12-carboxamida;

5 2,3-dimetoxi-N-(4-(dimetilamino)-4-metilpentil)-8,9-metilendioxi-benzo[i]fenantridin-12-carboxamida;

10 3-(dimetilamino)-3-metilbutilamida del ácido 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[i]fenantridin-11-carboxílico; o

4-(dimetilamino)-4-metilpentilamida del ácido 2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-benzo[i]fenantridin-11-carboxílico;

o una sal del mismo.

15 15. Composición que comprende un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 16. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

25 17. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de cáncer en un mamífero.