

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 796**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 317/70 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2007 E 07810944 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2057149**

54 Título: **Benzo[c]fenantridinas pseudobásicas con eficacia, estabilidad y seguridad mejoradas**

30 Prioridad:

31.07.2006 US 834375 P

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

12.02.2015

73 Titular/es:

**YALE UNIVERSITY (100.0%)
Two Whitney Avenue
New Haven, CT 06510, US**

72 Inventor/es:

**SHAW, KENNETH R. y
ZHANG, MINGBAO**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 528 796 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

Benzo[c]fenantridinas pseudobásicas con eficacia, estabilidad y seguridad mejoradas

5 Campo de la invención

[0001] En este documento se proporcionan benzo[c]fenantridinas pseudobásicas. Ciertas benzo[c]fenantridinas pseudobásicas proporcionadas en este documento actúan como profármacos, dirigiendo el alcaloide parental benzo[c]fenantridinio a regiones hidrófilas o hidrófobas del cuerpo. En este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una benzo[c]fenantridina pseudobásica y un vehículo, excipiente o diluyente. También se proporcionan métodos de tratamiento o prevención de infecciones microbianas y métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos sensibles a la modulación de la proteína quinasa C, y la modulación de la topoisomerasa I y/o II.

15 Antecedentes

[0002] Los alcaloides de benzo[c]fenantridinio son una clase de compuestos farmacéuticamente activos de origen natural que se conocen desde hace siglos. Alcaloides de benzo[c]fenantridinio muy conocidos incluyen la sanguinarina, la queleritrina, la nitidina, y la fagaronina.

[0003] Se demostrado la utilidad farmacéutica de varios alcaloides de benzo[c]fenantridinio. La sanguinarina y la queleritrina poseen actividad antagonista de la proteína quinasa C (PKC), actividad antimicrobiana, y propiedades antifúngicas. Estos compuestos son los constituyentes principales de un extracto usado para tratar la enfermedad de las encías y reducir la placa. El extracto de sanguinarina (que contiene aproximadamente el 50 % de sanguinarina y el 25 % de queleritrina) se ha utilizado en enjuagues dentales y pastas de dientes comerciales. La nitidina y la fagaronina tienen actividad anticancerígena y se han sometido a investigación en ensayos clínicos. La toxicidad cardiovascular ha limitado el desarrollo de la nitidina como fármaco anticancerígeno.

[0004] En general, los alcaloides de fenantridinio tienen una potente actividad citotóxica y son inhibidores activos de la topoisomerasa I, y/o la topoisomerasa II y moduladores de una serie de diferentes receptores y enzimas, en particular proteína quinasas. La queleritrina no estabiliza el aducto de ADN como sucede con los demás de esta clase.

[0005] Todos los alcaloides de benzo[c]fenantridinio poseen un núcleo de fenantridina común y además tienen en común un nitrógeno cuaternario. Se considera que el nitrógeno cuaternario y la planaridad molecular son los responsables de la rica farmacología asociada a estos alcaloides puesto que la reducción al análogo dihidro produce una reducción importante de sus actividades farmacológicas.

[0006] El nitrógeno cuaternario confiere reactividad química inherente a estos alcaloides. Los nucleófilos se pueden añadir fácilmente al carbono adyacente para crear una pseudobase neutra. El agua forma un aducto inestable con la queleritrina que se puede observar en estudios de RMN. Además, se ha informado de la 6-metoxi-5,6-dihidroqueleritrina y 6-etoxi-5,6-dihidroqueleritrina (Artarine) como subproductos formados durante el aislamiento de la queleritrina a partir de plantas utilizando extracciones con metanol y etanol. La capacidad de esta clase de compuestos para formar pseudobases que se pueden volver a convertir al carbono cuaternario depende de la solubilidad de la pseudobase resultante en medios biológicos, la basicidad del grupo saliente adyacente a la posición que se ha de convertir en un grupo cuaternario y el patrón de sustituciones aromáticas y la naturaleza de los agentes sustituyentes (donadores o sustractores de electrones). La sanguinarina forma la pseudobase de hidroxilo en agua a pH 7,4 en una mayor proporción que la queleritrina. En condiciones acuosas básicas, la hidroxipseudobase de la queleritrina se dimerizará para formar un puente éter entre dos moléculas de queleritrina unidas al átomo de carbono adyacente al nitrógeno del anillo. Este éter es bastante insoluble y no se convierte fácilmente en queleritrina en fluidos gástricos simulados debido a su baja solubilidad. Si el dímero de queleritrina se pone en HCl 0,1 N y a continuación se añade metanol al 30 %, la conversión a queleritrina se produce rápidamente.

[0007] Los pseudoalcoholatos (metoxi y etoxi) de sanguinarina y queleritrina son agentes antimicrobianos más potentes que los alcaloides parentales de estos compuestos. Las metoxi, etoxi y ciano pseudobases de la sanguinarina son aproximadamente el doble de potentes que la sanguinarina en ensayos antimicrobianos. Una mezcla en bruto de metoxi y etoxi pseudoalcoholatos de queleritrina también ha demostrado una eficacia mejorada sobre los compuestos parentales en ensayos antimicrobianos. Se ha postulado que estos pseudoalcoholatos pueden actuar como profármacos de sus alcaloides de fenantridinio parentales, no obstante, esta hipótesis no es

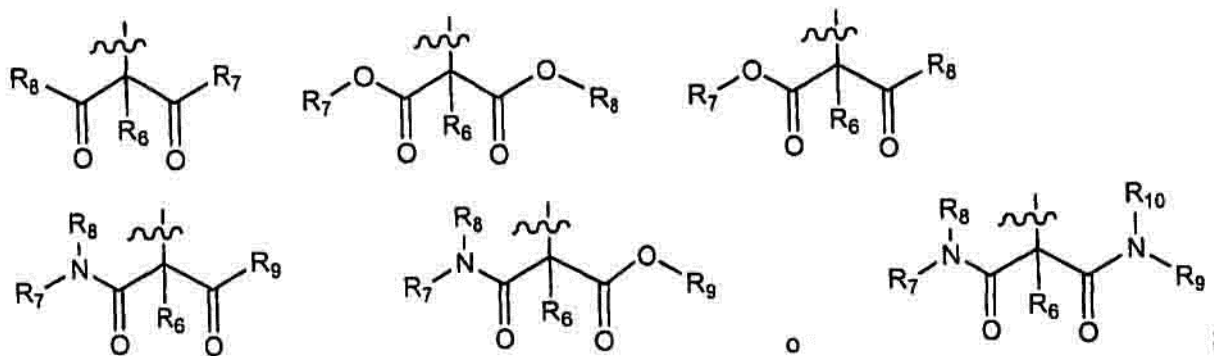
general puesto que los pseudoalcoholatos (metanol y etanol) de nitidina son menos activos en ensayos de leucemia que el compuesto parental, la nitidina. Las pseudobases lipófilas son neutras, y más capaces de su difusión pasiva a través de las membranas celulares y la barrera hematoencefálica que el alcaloide parental. Una vez en el interior de la célula o en el microambiente adecuado en las membranas es probable que la pseudobase se vuelva a convertir en el alcaloide parental benzo[c]fenantridinio dando lugar a un incremento en la potencia y/o la seguridad. Las fenantridinas pseudobásicas polares se pueden sintetizar para que ofrezcan actividad en los receptores, enzimas y tipos celulares en la sangre con una mayor selectividad que el alcaloide de fenantridinio parental. En ciertos casos los profármacos de agentes farmacéuticos activos tienen propiedades muy deseables. Por ejemplo, los profármacos pueden proporcionar una eficacia y una seguridad superiores. Así, los profármacos de alcaloides de fenantridinio son muy deseables. La invención proporciona dichos compuestos y también proporciona ventajas adicionales, que se describen en este documento.

Sumario de la invención

15 **[0008]** De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la que: R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, o éster de alquilo C₁-C₆; o R₁ y R₂ están unidos por un grupo -O-CH₂-O-; R₃ es hidrógeno o metoxi; R₄ y R₅ son independientemente metilo o hidrógeno; o R₄ y R₅ están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros que no contiene heteroátomos adicionales; y R es (i) un grupo de fórmula -AB, en la que A es -NR₆-, -O-, -NR₆(C=O)-, -S(O)_m-, -CH₂C(=O)-, -S(O)_mNR₆-, -NR₆S(O)_m-, -OS(O)_m-, -NR₆(S=O)NR₇-, -O(C=O)-, o -NR₆(C=O)NR₇-, en las que m es 0, 1, o 2 y B es alquililo C₂-C₈, alcoilo C₂-C₄, (carbociclo)alquilo C₀-C₂ o (heterociclo)alquilo C₀-C₂, en la que el heterociclo tiene entre 1 y 3 anillos condensados o colgantes, cada uno de B que está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, éster de alquilo C₁-C₆, mono- o di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂; con la condición de que B no sea acetilo cuando A es -O-; (ii)



30

un grupo heteroarilo de 5 miembros que tiene al menos un miembro de nitrógeno en el anillo, y 0, 1, o 2 miembros adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O, y S, en el que el grupo heteroarilo de 5 miembros está unido a través de un átomo de nitrógeno y está sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂; o

(iv) un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros unido a través de un átomo de nitrógeno, en el que el heterocicloalquilo está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, dihidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, éster de alquilo C₁-C₆, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino,

40

haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, y un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; en las que R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcanilo C₂-C₄, (cicloalquilo C₃-C₁₀)alquilo C₀-C₈, (heterocicloalquilo)alquilo C₀-C₈, o fenilo cada uno de los cuales está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂. De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del primer aspecto anterior o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 **[0009]** En este documento se describen métodos mejorados de tratamiento o prevención de enfermedades que se pueden tratar eficazmente con alcaloides de benzo[c]fenantridinio. En un método de tratamiento de una infección bacteriana o fúngica en un mamífero se puede usar una composición y una composición farmacéutica del primer y segundo aspectos anteriores de la presente invención.

15 Descripción detallada de la invención

Descripción química y terminología

20 **[0010]** Antes de exponer la invención con detalle, puede ser útil proporcionar definiciones de ciertos términos usados en este documento. Los compuestos de la presente invención se describen usando la nomenclatura convencional. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende normalmente el experto en la materia a la que pertenece esta invención.

25 **[0011]** La fórmula de la reivindicación 1 incluye todas sus subfórmulas. Por ejemplo, incluye los compuestos de Fórmulas II, III, y 1 a 6 desvelados en este documento. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, cada nombre de compuesto incluye la forma de ácido libre o de base libre del compuesto así como los hidratos del compuesto y todas las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto.

30 **[0012]** Los términos "un" y "una" no representan una limitación de la cantidad, sino que indican la presencia de al menos uno del artículo referenciado. El término "o" significa "y/o". Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye", y "que contiene" se deben interpretar como términos abiertos (es decir, con el significado "que incluye, pero no está limitado a"). La mención de intervalos de valores se pretende que sirva únicamente como método abreviado para referirse individualmente a cada valor por separado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionase individualmente en este documento. Los extremos de todos los intervalos están incluidos dentro del intervalo y se pueden combinar de forma independiente. Todos los métodos descritos en este documento se pueden llevar a cabo en un orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o el contexto indique claramente lo contrario. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones ilustrativas (por ejemplo, "tales como"), está destinado únicamente a ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación sobre el alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Ninguna expresión de la memoria descriptiva se debe interpretar como una indicación de que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención como se usa en este documento. A menos que se defina lo contrario, los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que entiende habitualmente el experto en la materia a la que pertenece esta invención.

50 **[0013]** Un "agente activo" significa un compuesto (incluyendo un compuesto de la invención), elemento, o mezcla que, cuando se administra a un paciente, solo o en combinación con otro compuesto, elemento, o mezcla, confiere directa o indirectamente un efecto fisiológico sobre el paciente. El efecto fisiológico indirecto se puede producir mediante un metabolito u otro mecanismo indirecto. Cuando el agente activo es un compuesto, entonces están incluidas las sales, solvatos (incluyendo hidratos) del compuesto libre, formas cristalinas, formas no cristalinas, y cualquier polimorfo del compuesto.

55 **[0014]** En ciertas situaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más elementos asimétricos tales como centros estereogénicos, ejes estereogénicos y similares, por ejemplo, átomos de carbono asimétricos, de manera que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Para compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos además pueden ser mezclas de diastereómeros. Para compuestos que tienen centros asimétricos, se debe entender que están incluidos todos los isómeros ópticos y sus mezclas. Además,

los compuestos con dobles enlace carbono-carbono pueden aparecer en formas Z y E, con todas las formas isoméricas de los compuestos que están incluidas en la presente invención. En estas situaciones, los enantiómeros individuales, es decir, formas ópticamente activas, se pueden obtener mediante síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros, o mediante la resolución de los racematos. La resolución de los racematos también se puede conseguir, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral.

5 **[0015]** Cuando un compuesto existe en diversas formas tautoméricas, la invención no está limitada a uno cualquiera de los tautómeros específicos, sino que incluye todas las formas tautoméricas.

10 **[0016]** Está previsto que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos descritos en este documento. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C .

15 **[0017]** "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica mediante la preparación de su sal ácida o básica no tóxica, y además se refiere a solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichas sales. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácidos orgánicos o minerales de restos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternarias del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales ácidas no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos
20 orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ en la que n es 0-4, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto parental, un resto básico o ácido, por métodos químicos
25 convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones normalmente se realizan en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, cuando sea práctico se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por
30 ejemplo, en Remington Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985).

[0018] En este documento se describen ciertos compuestos que usan una fórmula general que incluye variables, por ejemplo, R, R₁, R₂, y R₃. A menos que se especifique lo contrario, cada variable se define de manera
40 independiente con respecto a las demás variables de la fórmula. Así, si se dice que un grupo está sustituido, por ejemplo, por 0-2 R*, entonces dicho grupo puede estar sustituido por hasta dos grupos R* y R* en cada caso se selecciona de forma independiente. Además sólo son posibles combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones producen compuestos estables. Un compuesto estable es un compuesto suficientemente robusto para soportar el aislamiento a partir de una mezcla de reacción y su formulación posterior en un agente
45 terapéutico eficaz.

[0019] El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que uno o más hidrógenos cualesquiera del átomo o del grupo designado se sustituye por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando el sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se
50 sustituyen 2 hidrógenos sobre el átomo. Cuando los restos aromáticos se sustituyen por un grupo oxo, el anillo aromático se sustituye por el anillo parcialmente insaturado correspondiente. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido por oxo es una piridona. Sólo son posibles combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones producen compuestos estables o intermedios sintéticos útiles.

55 **[0020]** Un guion ("—") que no se encuentra entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión de un sustituyente. Por ejemplo, $-(\text{CH}_2)\text{-cicloalquilo C}_3\text{-C}_8$ está unido a través de carbono del grupo metileno (CH_2).

[0021] Por "alquilo" se quiere decir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono, en general de 1 a 8 átomos de carbono

aproximadamente. Cuando en este documento se usa alquilo C₀-C_n junto con otro grupo, por ejemplo, (carbociclo)-alquilo C₀-C₄, el grupo indicado, en este caso un carbociclo, está unido directamente por un enlace covalente sencillo (C₀), o está unido por una cadena alquílica que tiene el número especificado de átomos de carbono, en este caso de 1 a 4 átomos de carbono aproximadamente. Ejemplos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 3-metilbutilo, t-butilo, n-pentilo y sec-pentilo. Los grupos alquilo preferidos son aquellos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono aproximadamente, por ejemplo, de 1 a 4 átomos de carbono aproximadamente, por ejemplo grupos alquilo C₁-C₆ y C₁-C₄.

[0022] "Alquenilo" como se usa en este documento, indica una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende uno o más enlaces insaturados carbono-carbono, que se pueden encontrar en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Los grupos alquenilo descritos en este documento normalmente tienen de 2 a 8 átomos de carbono aproximadamente. Los grupos alquenilo preferidos son grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono aproximadamente o de 2 a 4 átomos de carbono aproximadamente, por ejemplo, grupos alquenilo C₂-C₈, C₂-C₆, y C₂-C₄. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen grupos etenilo, propenilo, y butenilo.

"Alquinilo" indica cadenas hidrocarbonadas de configuración lineal o ramificada que comprenden uno o más triples enlaces carbono-carbono, que se pueden encontrar en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tal como etinilo y propinilo. Los grupos alquenilo normalmente tendrán de 2 a 8 átomos de carbono aproximadamente, más habitualmente de 2 a 6 átomos de carbono aproximadamente.

[0023] Por "alcoxi" se quiere decir un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene el número indicado de átomos de carbono, unidos a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. Los grupos alcoxi preferidos en este documento son grupos alcoxi C₁-C₄.

[0024] "Éster de alquilo" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un enlace éster. El enlace éster puede estar en cualquier orientación, por ejemplo, un grupo de fórmula -O(C=O)-alquilo o un grupo de fórmula -(C=O)O-alquilo.

[0025] "Alcanoilo" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, unido a través de un puente ceto (-C(=O)-). Los grupos alcanoilo tienen el número indicado de átomos de carbono, con el carbono del grupo ceto que está incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo alcanoilo C₂ es un grupo acetilo que tiene la fórmula CH₃(C=O)-.

[0026] "Mono- y di-(alquil) amino" son grupos alquilamino secundarios o terciarios, en los que los grupos alquilo son como se ha definido anteriormente y tienen el número indicado de átomos de carbono. El punto de unión del grupo alquilamino se encuentra en el nitrógeno. Ejemplos de grupos mono- y di-alquilamino incluyen etilamino, dimetilamino, y metil-propil-amino.

[0027] Un "carbociclo" tiene de 1 a 3 anillos condensados, colgantes o espiro, que únicamente contienen carbono como miembros del anillo. Normalmente, un anillo carbocíclico comprende de 3 a 8 miembros en el anillo (en ciertas realizaciones se mencionan anillos que tienen de 4 o 5 a 7 miembros en el anillo) y los carbociclos que comprenden anillos condensados, colgantes o espiro normalmente contienen de 9 a 14 miembros en el anillo. A menos que se especifique lo contrario, un carbociclo puede ser un grupo cicloalquilo (es decir, cada anillo está saturado), un grupo parcialmente saturado, o un grupo arilo (es decir, al menos un anillo dentro del grupo es aromático). Un grupo carbocíclico en general se pueden unir a través de cualquier átomo del anillo o sustituyente, siempre que se produzca un compuesto estable. Cuando se indique, los grupos carbocíclicos, tales como grupos de 4 a 7 miembros o de 5 a 7 miembros pueden estar sustituidos. Carbociclos aromáticos representativos son fenilo, naftilo y bifenilo. En ciertas realizaciones los carbociclos preferidos son carbociclos que tienen un solo anillo, tal como fenilo o grupos cicloalquilo de 3 a 7 miembros.

[0028] Un carbociclo puede estar unido directamente o unido a través de un grupo enlazador indicado. Por ejemplo los sustituyentes (carbociclo)alquilo están presentes en algunas realizaciones descritas en este documento. En cada caso "carbociclo" conlleva la definición expuesta anteriormente y está unido covalentemente al grupo alquilo, que conlleva a la definición expuesta anteriormente.

[0029] El término "cicloalquilo" significa grupos de anillos saturados que tienen el número especificado de átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ tienen de 3 a 10 miembros en el anillo y tienen 1 o 2 anillos cicloalquilo; los grupos cicloalquilo preferidos

tienen de 3 a 8 y más preferentemente de 3 a 7 miembros en el anillo, y tienen un solo anillo.

[0030] Por "(cicloalquil) alquilo" o (cicloalquil C₃-C₁₀) alquilo C₀-C₈ se entiende un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente y que está unido a través de un único enlace covalente (alquilo C₀) o a través de un puente de alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono.

[0031] El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0032] Un "haloalquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido por 1 o más átomos de halógeno (por ejemplo, grupos "haloalquilo C₁-C₂" que tienen de 1 a 2 átomos de carbono). Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, mono-, di-, y tri-fluorometilo; mono-, di-, y tri-clorometilo; mono-, di-, tri-, tetra-, y penta-fluoroetilo; y mono-, di-, tri-, tetra- y penta-cloroetilo. Los grupos haloalquilo típicos son trifluorometilo y difluorometilo.

[0033] "Haloalcoxi" indica un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un puente de oxígeno. Los grupos "haloalcoxi C₁-C₂" tienen de 1 a 2 átomos de carbono. Un haloalcoxi típico es trifluorometoxi.

[0034] Un "heterociclo" es un grupo que comprende al menos un anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (es decir, N, O o S), y el resto de los átomos del anillo son carbonos. Dicho anillo se denomina anillo heterocíclico. Preferentemente, un anillo heterocíclico comprende 1-4 heteroátomos; en ciertas realizaciones se prefieren de 1 a 2 heteroátomos. Un heterociclo en general tiene de 1 a 3 anillos condensados o colgantes (al menos uno de los cuales es heterocíclico); un heterociclo preferentemente tiene un anillo o dos anillos condensados. Normalmente, cada anillo contiene de 3 a 8 miembros en el anillo (preferentemente de 5 a 7 miembros en el anillo); los heterociclos que comprenden anillos condensados o colgantes normalmente contienen de 9 a 12 miembros en el anillo. Se prefieren los grupos heterocíclicos de 3 a 10 miembros que contienen 1 anillo heterocíclico o 2 anillos condensados (al menos uno de los cuales es heterocíclico; para un total de 3 a 10 miembros en el anillo), siendo particularmente preferidos los grupos heterocíclicos con 5 a 10 miembros. En ciertas realizaciones se prefieren en particular grupos heterocíclicos de 5 a 7 miembros que tienen un único anillo y uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes como se ha descrito anteriormente para los carbociclos. A menos que se especifique lo contrario, un heterociclo puede estar saturado (es decir, heterocicloalquilo, como se ha descrito anteriormente), parcialmente saturado o ser aromático (heteroarilo).

[0035] "Heteroarilo" está previsto que signifique una estructura de anillo aromático estable monocíclica de 5 a 7 miembros o bicíclica de 7 a 10 miembros que consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no sea superior a 1. En el término "(heteroaril)alquilo", heteroarilo y alquilo son como se ha definido anteriormente y el punto de unión se encuentra sobre el grupo alquilo.

[0036] Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, oxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, piridizinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolilo, tiofenilo, triazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzodioxinilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, e isoxazolilo.

[0037] Los grupos heteroarilo preferidos incluyen imidazolilo, pirrolilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo y oxazolilo.

[0038] "Heterocicloalquilo" significa un grupo de anillo saturado en el que al menos un miembro del anillo es un heteroátomo (es decir, N, S o O), y el resto de los miembros del anillo son carbono. Los grupos heterocicloalquilo normalmente incluyen de 3 a 10 miembros en el anillo, preferentemente hasta 8 y más preferentemente de 5 a 7 miembros en el anillo. Los grupos heterocicloalquilo normalmente tienen de 1 a 3 heteroátomos; preferentemente en un grupo heterocicloalquilo están presentes no más de un átomo de S y un átomo de O. Los grupos heterocicloalquilo preferidos son grupos heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, por ejemplo morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, y piperolidinilo.

[0039] Por "(heterocicloalquil)alquilo C₀-C_n" se entiende un grupo heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un enlace covalente sencillo (alquilo C₀) o a través de un puente de alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono.

[0040] El término "cantidad eficaz" de un compuesto de esta invención significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un mamífero, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, por ejemplo, una cantidad eficaz para reducir los síntomas de una enfermedad. En ciertas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para reducir los síntomas del cáncer, reducir el número de células cancerosas detectables en un organismo, el retraso o la detención detectables del crecimiento de un tumor cancerígeno, o más preferentemente una cantidad suficiente para reducir un tumor cancerígeno. En ciertas circunstancias un paciente que padece una enfermedad o trastorno puede no presentar síntomas de que se encuentra afectado. Así, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto también es una cantidad suficiente para prevenir un incremento significativo o reducir significativamente el nivel detectable de marcadores patológicos en sangre, suero o tejidos de un paciente. Un incremento o una reducción significativos en el nivel detectable de marcadores patológicos es cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en una prueba paramétrica convencional de significación estadística tal como la prueba apareada t de student, en la que $p < 0$.

[0041] "Tratamiento" como se usa en este documento incluye el suministro de un compuesto de la presente invención suficiente para: (a) prevenir la aparición de una enfermedad o de los síntomas de una enfermedad en un paciente que puede tener predisposición a la enfermedad pero que aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) mitigar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad.

Benzo[c]fenantridinas pseudobásicas

[0042] Una pseudobase apropiada de los alcaloides de fenantridinio posee menos toxicidad que los benzo[c]fenantridinos parentales. Las benzo[c]fenantridinas pseudobásicas son útiles para la "selección" de áreas lipófilas, cruzando más eficazmente el cerebro o las células para distribuir las en el sitio de acción deseado.

[0043] Se cree que las benzo[c]fenantridinas pseudobásicas se forman cuando un nucleófilo débil (RH) que puede establecer un equilibrio ($RH \leftrightarrow R^- + H^+$) en un medio biológico, se hace reaccionar con el benzo[c]fenantridinio parental en un disolvente adecuado. Aunque no se puede hacer una categorización general de la fuerza nucleófila relativa de un nucleófilo, la fuerza se puede correlacionar de alguna forma con la basicidad del compuesto. Por tanto, los compuestos que son bases débiles se pueden describir en este documento como nucleófilos débiles. Los nucleófilos débiles usados en este documento normalmente tienen un valor de la constante de disociación o ionización [pKa] de 8 a 25 aproximadamente con respecto al agua, de 8 aproximadamente a 20 aproximadamente con respecto al agua, preferentemente de 8 a 20 aproximadamente con respecto al agua, más preferentemente de 10 a 22 con respecto al agua, y más preferentemente de 10 a 18 aproximadamente con respecto al agua.

[0044] Mientras el agente de derivación sea un nucleófilo débil, se establece un equilibrio útil entre la pseudobase y el alcaloide de fenantridinio parental. Este equilibrio se verá afectado por la lipofiliidad del entorno, el pH y por cualquier nucleófilo endógeno que pudiera estar presente en o próximo al sitio de acción deseado. Así, ciertas benzo[c]fenantridinas pseudobásicas descritas en este documento proporcionan un índice de eficacia y de seguridad superiores al dirigir la pseudobase para que se distribuya selectivamente en el sitio de acción y a continuación volverla a convertir en especies eficaces. En contraste, los alcaloides de fenantridinio parentales se distribuyen de una manera diferente por todo el cuerpo tras su administración y por tanto es menos probable que presenten el perfil deseado de eficacia frente a toxicidad. Ciertas benzo[c]fenantridinas pseudobásicas descritas en este documento también presentan índices diferentes de selectividad y de seguridad mejorada cuando se administran a través de otras vías (es decir, por vía oral, parenteral, transdérmica, inyección subcutánea, o supositoria, etc.). Diversas formas de dosificación oral, por ejemplo, formas de dosificación recubiertas entéricamente, formas de dosificación de liberación inmediata y formas de dosificación de liberación sostenida también presentan índices diferentes de selectividad y de seguridad mejorada cuando se administran.

[0045] Ejemplos de alcaloides de benzo[c]fenantridinio, "fenantridinos parentales" incluyen los compuestos perfectamente caracterizados nitidina, fagaronina, queleritrina, y sanguinarina, todos ellos que tienen la fórmula general

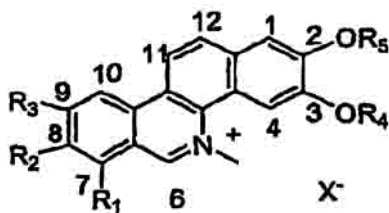


Tabla I

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Nombre
H	-OCH ₃	-OCH ₃	-CH ₂ -		Nitidina
H	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₃	Fagaronina
-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₂ -		Queleritrina
-OCH ₂ O-		H	-CH ₂ -		Sanguinarina

5 **[0046]** Ciertos compuestos preferidos de la presente invención presentan una mayor permeabilidad a las membranas celulares, medida en nm/s que su fenantridinio parental. La permeabilidad a la membrana celular se puede medir mediante un ensayo convencional para la difusión a través de las membranas celulares como el ensayo de Caco-2 proporcionado en el Ejemplo 3.

10 **[0047]** Midiendo el LogD también se puede obtener una previsión de la permeabilidad a la membrana celular.

[0048] El coeficiente de reparto en n-octanol-agua (LogP) es la relación de la concentración de un compuesto en octanol y agua en el equilibrio y a una temperatura específica. El LogP se puede usar como medida de la hidrofobicidad molecular. Se sabe que la hidrofobicidad afecta a la absorción del fármaco y a su biodisponibilidad. El

15 LogP en general se usa para compuestos no iónicos mientras que el LogD se usa para dar cuenta de las formas ionizadas y neutras de una molécula. El LogD es la relación de las concentraciones de equilibrio de todas las especies (ionizadas y sin ionizar) de una molécula en octanol a las mismas especies en fase acuosa a una temperatura determinada, normalmente 25 °C. El LogD se define como $\log D = \frac{\sum [C_i]_{\text{oct}}}{\sum [C_i]_{\text{aq}}}$, en la que oct es la fase de octanol y aq es la fase acuosa. Así, en este documento se proporcionan ciertos compuestos preferidos de

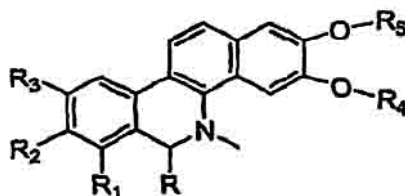
20 Fórmula I que poseen un mayor coeficiente de reparto de n-octanol-agua (LogD) a 25 °C cuando se compara con el fenantridinio parental.

[0049] Ciertos compuestos de la presente invención, descritos en este documento, poseen una mayor estabilidad y una vida útil más prolongada que sus compuestos de fenantridinio parentales. La estabilidad se puede

25 determinar por la constancia de la identidad química de un compuesto medida por MS, RMN, o cualquier otra técnica analítica. Los compuestos descritos en este documento permanecen incoloros (los fenantridinos parentales tienen colores brillantes) y estables durante un año a temperatura ambiente.

[0050] Además de los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención

30 desvelados anteriormente en el "Sumario de la invención" también se proporcionan compuestos de la presente invención en los que se cumplen una o más de las siguientes condiciones.



35 Las variables R₁ y R₂

[0051] En ciertas realizaciones R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, o metoxi.

[0052] En otras realizaciones proporcionadas en este documento R_1 y R_2 están unidos por un grupo $-OCH_2O-$, es decir, para formar un compuesto o sal de Fórmula II



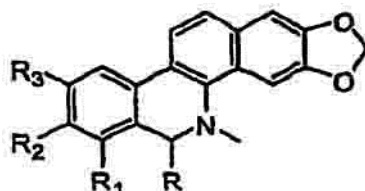
5

Fórmula II

[0053] En algunas realizaciones R_1 y R_2 son ambos metoxi y R_3 es hidrógeno o R_1 es hidrógeno y R_2 y R_3 son ambos metoxi.

10 Las variables R_4 R_5

[0054] En ciertas realizaciones proporcionadas en este documento R_4 y R_5 están unidos por $-CH_2-$; es decir, para formar un compuesto de Fórmula III



15

Fórmula III

[0055] La invención incluye compuestos de Fórmula III en la que:

R_1 y R_2 son ambos metoxi y R_3 es hidrógeno, o R_1 es hidrógeno y R_2 y R_3 son ambos metoxi;

20

R es (i) un grupo de fórmula $-AB$, en la que A es $-NR_6-$, $-O-$, $-NR_6(C=O)-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)_2-$, $-S-$ o $-O(C=O)-$; y B es (cicloalquilo C_3-C_7) alquilo C_0-C_2 , (piridil)alquilo C_0-C_2 , (imidazolil)alquilo C_0-C_2 , (tiazolil)alquilo C_0-C_2 , o (pirimidinil)alquilo C_0-C_2 , cada uno de los cuales está sustituido por 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , mono- y di-(alquilo C_1-C_2)amino,

25

trifluorometilo, difluorometilo, y trifluorometoxi.

La variable R

[0056] En esta invención se proporcionan compuestos y sales de la presente invención en los que R es (i) un grupo de fórmula $-AB$, en la que A y B conllevan la definición expuesta anteriormente para estas variables.

30

[0057] Dentro de ciertas realizaciones A es $-NR_6-$, $-O-$, $-NR_6(C=O)-$, $-S(O)_2-$, u $-O(C=O)-$.

[0058] También están incluidas las realizaciones en las que B es (cicloalquilo C_3-C_7) alquilo C_0-C_2 , o (heterocicloalquilo) alquilo C_0-C_2 , cada uno de los cuales está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , éster de alquilo C_1-C_6 , mono- y di-(alquilo C_1-C_4)amino, haloalquilo C_1-C_2 , y haloalcoxi C_1-C_2 . También se incluye la realización en la que B es 5,6-dihidroqueliterin-6-ilo.

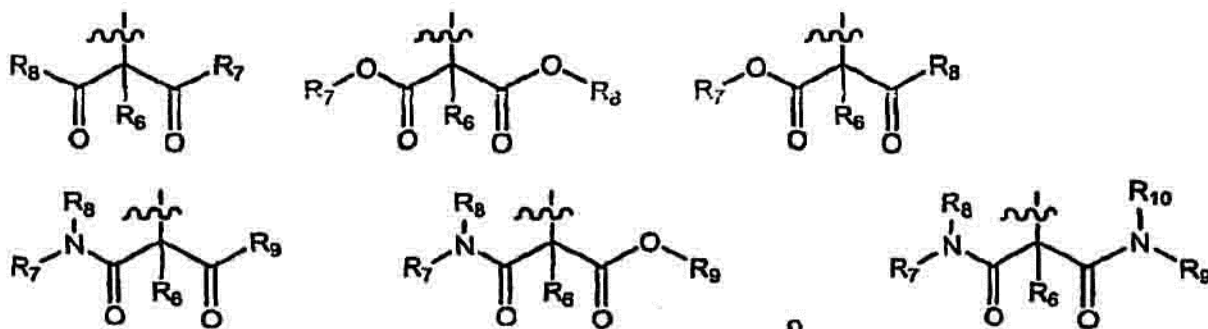
35

[0059] Además están incluidas las realizaciones en las que B es (cicloalquilo C_3-C_7) alquilo C_0-C_2 , (pirrolidinil)alquilo C_0-C_2 , (piperidinil)alquilo C_0-C_2 , (piperazinil)alquilo C_0-C_2 , (morfolinil)alquilo C_0-C_2 , (piridil)alquilo C_0-C_2 , (tienil)alquilo C_0-C_2 , (pirrolil)alquilo C_0-C_2 , (furanil)alquilo C_0-C_2 , (imidazolil)alquilo C_0-C_2 , (tiazolil)alquilo C_0-C_2 , (pirimidinil)alquilo C_0-C_2 , o (pirazinil)alquilo C_0-C_2 , cada uno de los cuales está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , mono- y di-

40

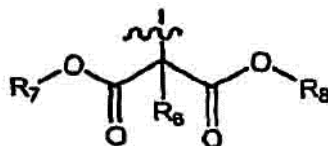
45 (alquilo C_1-C_4)amino, haloalquilo C_1-C_2 , y haloalcoxi C_1-C_2 .

[0060] En este documento se proporcionan compuestos y sales de la presente invención en los que R es (ii) un grupo de fórmula



5

[0061] En ciertas realizaciones R es



10 en la que R₆ es hidrógeno, y R₇ y R₈ son independientemente alquilo C₁-C₄ o fenilo sin sustituir.

[0062] También se proporcionan compuestos y sales de la presente invención en los que R es (iii) un grupo heteroarilo de 5 miembros que tiene al menos un miembro de nitrógeno en el anillo, y 0, 1, o 2 miembros adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O, y S, en el que el grupo heteroarilo de 5 miembros está unido a través de un átomo de nitrógeno y está sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂. En algunas de estas realizaciones R es pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o isoxazolilo, cada uno de los cuales está unido a través de un átomo de nitrógeno y sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, mono- y di-(alquilo C₁-C₂)amino, trifluorometilo, y trifluorometoxi.

[0063] También se proporcionan compuestos y sales de la presente invención en los que R es (iv) o un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros unido a través de un átomo de nitrógeno, en el que el heterocicloalquilo está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, éster de alquilo C₁-C₆, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, y heterocicloalquilo. En algunas de estas realizaciones R es morfolinilo, piperidinilo, o pirrolidinilo cada uno de los cuales está unido a través de un átomo de nitrógeno y sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, mono- y di-(alquilo C₁-C₂)amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, y piperidinilo.

30

[0064] En ciertas realizaciones, la forma protonada, RH, del nucleófilo débil, R, tiene un pKa relativo al agua de 8 a 20. En ciertas realizaciones preferidas RH presenta un pKa relativo al agua de 10 a 18.

Las variables R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀

35

[0065] En este documento se proporcionan compuestos y sales de la presente invención en los que R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈, alcanilo C₂-C₄, o (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido por 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂.

40

[0066] En ciertas realizaciones R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

[0067] En ciertas realizaciones R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₈, alcanóilo C₂-C₄, o (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido por 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂.

5

[0068] En otras realizaciones R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

Preparaciones farmacéuticas

10

[0069] En este documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una de sus formas, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0070] En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como fluido inyectable, aerosol, crema, gel, comprimido, píldora, cápsula, jarabe, solución oftálmica, o parche transdérmico.

15

[0071] Los compuestos, sales, y cualquier otra forma farmacéuticamente aceptable de la invención se pueden administrar como compuesto químico puro, pero preferentemente se administran en forma de composición o formulación farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una forma farmacéuticamente aceptable de la presente invención, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, excipientes, adyuvantes, diluyentes), u otros ingredientes.

20

[0072] Los vehículos farmacéuticos deben ser de una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para que sean adecuados para su administración al animal a tratar. El vehículo puede ser inerte o puede presentar beneficios farmacéuticos. La cantidad de vehículo empleado junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para su administración por dosis unitaria del compuesto.

25

[0073] Vehículos farmacéuticamente aceptables ejemplares o sus componentes son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz o almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, y metilcelulosa sódicas; tragacanto pulverizado; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites sintéticos; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, y aceite de maíz; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algínico; soluciones de tampón fosfato; emulsionantes, tales como Tweens; agentes humectantes, tales como laurilsulfato sódico; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes para la formación de comprimidos; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones de tampón fosfato.

35

[0074] En la composición farmacéutica se pueden incluir agentes activos opcionales, que no interfieran esencialmente con la actividad del compuesto de la presente invención.

40

[0075] Las concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos de la presente invención que incluyen sales, ésteres u otros de sus derivados farmacéuticamente aceptables se mezclan con un vehículo farmacéutico adecuado. En casos en los que los compuestos presentan una solubilidad insuficiente, se pueden usar métodos para la solubilización de compuestos. Dichos métodos son conocidos por los expertos en la materia, e incluyen, pero no están limitados a, el uso de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como Tween, o vehículos de ciclodextrina. En la formulación de composiciones farmacéuticas eficaces también se pueden usar derivados de los compuestos, tales como sales de los compuestos o profármacos de los compuestos.

45

[0076] Tras la mezcla o adición del compuesto(s) de la invención, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión, o similar. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, que incluyen el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el vehículo o portador seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno, o dolencia tratada y se puede determinar empíricamente.

50

55

[0077] Ciertos compuestos descritos en este documento se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, mediante inyección intramuscular, por inhalación o pulverización, por vía sublingual, transdérmica, administración por vía bucal, por vía rectal, como solución oftálmica, o por otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación.

[0078] Las formulaciones de dosificación adecuadas para uso oral incluyen comprimidos, trociscos, losanges, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, y jarabes y elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar preparaciones farmacéuticamente atractivas y agradables. Las formulaciones orales contienen entre el 0,1 y el 99 % de un compuesto de la invención y normalmente al menos el 5 % (en peso) de un compuesto de la presente invención. Algunas realizaciones contienen entre el 25 % aproximadamente y 50 % aproximadamente o entre el 5 % y el 75 % de un compuesto de la invención.

[0079] Las composiciones administradas por vía oral también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tinturas, jarabes, y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones son muy conocidos en la técnica. Las formulaciones orales pueden contener conservantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes enmascarantes del sabor, y agentes colorantes.

[0080] Los componentes típicos de vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente.

Formulaciones líquidas administradas por vía oral

[0081] Ciertos compuestos descritos en este documento se pueden incorporar a preparaciones líquidas orales tales como por ejemplo suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires acuosos u oleosos. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos se pueden presentar en forma de producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, y grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga), vehículos no acuosos, que pueden incluir grasas comestibles (por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico), y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo y ácido sórbico).

Suspensiones

[0082] Para una suspensión, los agentes de suspensión habituales incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato sódico; los agentes humectantes habituales incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes habituales incluyen metilparabeno y benzoato sódico.

[0083] Las suspensiones acuosas contienen el material(es) activo(s) en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, pueden ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como un sustituto de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, sustituto de polioxietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo.

[0084] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para dar preparaciones orales agradables se pueden añadir agentes edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes. Estas composiciones se pueden conservar con la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Emulsiones

[0085] Las composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos en este documento también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxi-etilen monooleato de sorbitán.

Polvos dispersables

[0086] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa con la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los ya mencionados anteriormente.

Comprimidos y cápsulas

[0087] Los comprimidos normalmente comprenden adyuvantes farmacéuticamente compatibles como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como el estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Para mejorar las características de fluidez de la mezcla en polvo se pueden usar agentes deslizantes tales como dióxido de silicio. Para la apariencia se pueden añadir agentes colorantes, tales como los colorantes FD&C. Como adyuvantes para comprimidos masticables son útiles agentes edulcorantes y saborizantes, tales como sabores a aspartamo, sacarina, mentol, menta, y fruta. Las cápsulas (incluyendo las formulaciones de liberación temporal y de liberación sostenida) normalmente comprenden uno o más diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de los componentes de vehículo con frecuencia depende de consideraciones secundarias como el sabor, los costes, y la estabilidad de almacenamiento.

[0088] Dichas composiciones también se pueden recubrir por métodos convencionales, normalmente con recubrimientos que dependen del pH o del tiempo, de manera que el compuesto objeto se libera en el tracto gastrointestinal en los aledaños de la aplicación tópica deseada, o a diferentes tiempos para prolongar la acción deseada. Dichas formas de dosificación normalmente incluyen, pero no están limitadas a, uno o más de acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos Eudragit, ceras y goma laca.

[0089] Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua y un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Formas de dosificación de cubierta entérica

[0090] También son deseables en particular formulaciones con cubierta entérica, que protegen la benzo[c]fenantridina pseudobásica frente a la conversión al alcaloide parental benzo[c]fenantridinio.

[0091] Preferentemente el recubrimiento entérico es un recubrimiento que previene la liberación del agente activo hasta que la forma de dosificación alcance el intestino delgado. Las formas de dosificación de cubierta entérica comprenden un compuesto de Fórmula I recubierto con un polímero entérico. El polímero entérico debe ser no tóxico y es predominantemente soluble en el fluido intestinal, pero esencialmente insoluble en los jugos gástricos. Ejemplos incluyen acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato ftalato de celulosa (CAP), copolímero de ácido metacrílico, succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, polímero de ácido metacrílico/metacrilato (índice de acidez de 300 a 330 y también conocido como EUDRAGIT L), que es un copolímero aniónico a base de metacrilato y disponible como polvo (también conocido como copolímero de ácido metacrílico, de tipo A NF,

copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etilmetacrilato de clorotrimetilamonio, y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros entéricos anteriores. Otros ejemplos incluyen resinas naturales, tales como goma laca, SANDARAC, goma de colofonia, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores. Otros ejemplos adicionales de 5 polímeros entéricos incluyen resinas sintéticas que llevan grupos carboxilo. Puede ser adecuada la sustancia sólida copolimérica de ácido metacrílico: éster etílico del ácido acrílico 1:1 de la dispersión acrílica comercializada bajo la denominación comercial "EUDRAGIT L-100-55".

[0092] Una realización proporciona una forma de dosificación con cubierta entérica que comprende un 10 compuesto de Fórmula I, recubierto con un recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico de tipo metacrílico y opcionalmente un plastificante. El recubrimiento entérico puede contener del 40 % en peso aproximadamente al 95 % en peso aproximadamente del polímero entérico (por ejemplo, EUDRAGIT L30D-55), y del 5 % en peso aproximadamente al 60 % en peso aproximadamente de plastificante (por ejemplo, citrato de trietilo, polietilenglicol) en base al peso total del recubrimiento entérico. Las proporciones relativas de principios, en 15 particular se puede modificar la relación de polímero metacrílico a plastificante de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en materia de formulación farmacéutica.

Formulaciones inyectables y parenterales

20 **[0093]** Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosas. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o 25 disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer, y una solución isotónica de cloruro sódico. Además, como medio disolvente o de suspensión normalmente se emplean aceites fijos y estériles. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables son útiles los ácidos grasos tales como el ácido oleico.

30 **[0094]** Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. La administración por vía parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intratecal o técnicas de infusión. El compuesto o compuestos de la invención, dependiendo del vehículo y de la 35 concentración usada, se pueden suspender o disolver en el vehículo. De manera ventajosa, en el vehículo se pueden disolver adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes. En muchas composiciones para la administración por vía parenteral el vehículo comprende al menos el 90 % en peso aproximadamente de la composición total. Los vehículos preferidos para la administración por vía parenteral incluyen propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol, y aceite de sésamo.

Supositorios

40 **[0095]** Ciertos compuestos descritos en este documento también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración del fármaco por vía rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura del recto y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca 45 de coco y polietilenglicoles.

Formulaciones tópicas

50 **[0096]** Ciertos compuestos descritos en este documento se pueden formular para su aplicación local o tópica, tal como para la aplicación tópica sobre la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas, y lociones y para aplicaciones sobre el ojo. Las composiciones tópicas de la presente invención pueden estar en cualquier forma que incluye, por ejemplo, soluciones, cremas, ungüentos, geles, lociones, leches, limpiadores, cremas hidratantes, pulverizaciones, parches cutáneos, y similares.

55 **[0097]** Dichas soluciones se pueden formular como soluciones isotónicas al 0,01 %-10 %, a pH 5-7 aproximadamente, con sales adecuadas. Los compuestos de la invención también se pueden formular para su administración transdérmica en forma de parche transdérmico.

[0098] Las composiciones tópicas que contienen el compuesto activo se pueden mezclar con una variedad

de materiales de vehículo muy conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de miristilo PPG-2, y similares.

- 5 **[0099]** Otros materiales adecuados para su uso en vehículos tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que se pueden usar individualmente o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

[0100] Emolientes, tales como alcohol estearílico, monorricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, 10 propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de iso-propilo, ácido esteárico, palmitato de iso-butilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de iso-propilo, palmitato de iso-propilo, estearato de iso-propilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, 15 petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo, y miristato de miristilo; propelentes, tales como propano, butano, iso-butano, dimetil éter, dióxido de carbono y óxido nitroso; disolventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, iso-propanol, aceite de ricino, éter monoetílico de etilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina, sorbitol, 2- 20 pirrolidona-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y gelatina; y polvos, tales como tiza, talco, tierra de batán, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, esmectitas de tetraalquil amonio, esmectitas de trialquilaril amonio, silicato de magnesio y aluminio modificado químicamente, arcilla de montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice pirógena, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica y monoestearato de etilenglicol.

25 **[0101]** Ciertos compuestos descritos en este documento también se pueden administrar por vía tópica en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

30

Otras formulaciones

[0102] Otras composiciones útiles para conseguir la administración sistémica de los compuestos objeto incluyen formas de dosificación sublinguales, bucales y nasales. Dichas composiciones normalmente comprenden 35 una o más sustancias de relleno solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa. También se pueden incluir los agentes deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y saborizantes descritos anteriormente.

[0103] Las composiciones para su inhalación normalmente se pueden suministrar en forma de solución, 40 suspensión o emulsión que se puede administrar en forma de polvo seco o en forma de aerosol usando un propelente convencional (por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

Componentes adicionales

45 **[0104]** Las composiciones de la presente invención opcionalmente también pueden comprender un potenciador de la actividad. El potenciador de la actividad se puede seleccionar entre una amplia variedad de moléculas que funcionan de formas diferentes para potenciar los efectos antimicrobianos de los compuestos de la presente invención. Clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración en la piel y potenciadores de la absorción.

50

[0105] Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención también pueden contener agentes activos adicionales que se pueden seleccionar entre una amplia variedad de moléculas, que pueden funcionar de diferentes formas para potenciar los efectos terapéuticos de un compuesto de la presente invención. Estos otros agentes activos opcionales, cuando están presentes, normalmente se emplean en las 55 composiciones de la invención a un nivel que oscila entre el 0,01 % aproximadamente y el 15 % aproximadamente. Algunas realizaciones contienen entre el 0,1 % aproximadamente y el 10 % en peso aproximadamente de la composición. Otras realizaciones contienen entre el 0,5 % aproximadamente y el 5 % en peso aproximadamente de la composición.

Formulaciones envasadas

[0106] La invención incluye formulaciones farmacéuticas envasadas. Dichas formulaciones farmacéuticas incluyen una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos, sales, u otras de sus formas farmacéuticamente aceptables, de la presente invención en un contenedor y opcionalmente que contienen instrucciones para el uso de la composición para tratar un mamífero que padece una enfermedad o trastorno sensible al tratamiento con una benzo[c]fenantridina pseudobásica y/o una enfermedad o trastorno sensible al tratamiento con un alcaloide de benzo[c]fenantridinio o para prevenir dicha enfermedad o trastorno en un paciente. Preferentemente, la formulación farmacéutica envasada contiene instrucciones para el uso de la composición para tratar un paciente que padece una infección microbiana o una enfermedad o trastorno en la que está implicada la actividad de la proteína quinasa C, la actividad topoisomerasa I, y/o II, o citotoxicidad.

[0107] Preferentemente el mamífero es un paciente humano, pero puede ser cualquier mamífero, por ejemplo, un animal de compañía domesticado, tal como un perro o un gato, o un animal de granja, tal como un cerdo, un caballo, o una vaca.

[0108] En ciertas realizaciones la composición farmacéutica envasada incluye instrucciones de uso de la composición para tratar un paciente que padece cáncer, enfermedad de las encías, una infección microbiana, infección vírica, infección por hongos, sida, trastorno bipolar, o esquizofrenia.

[0109] La invención incluye el suministro de información prescrita; por ejemplo, a un paciente o a un proveedor de atención sanitaria, o en forma de etiqueta en una formulación farmacéutica envasada. La información prescrita puede incluir, por ejemplo, información sobre la eficacia, posología y administración, contraindicaciones y reacciones adversas relativa a la formulación farmacéutica.

[0110] En todo lo anterior, los compuestos de la invención se pueden administrar solos, en forma de mezclas, o en combinación con otros agentes activos.

Métodos de tratamiento

[0111] Los compuestos de la presente invención se pueden usar en métodos para el tratamiento o la inhibición del desarrollo de una infección microbiana, una infección fúngica, una infección vírica, una enfermedad o trastorno sensible a la modulación de la proteína quinasa C, la topoisomerasa I, y/o II. En otras palabras, los métodos terapéuticos descritos en este documento se pueden usar para tratar a un paciente ya afectado por una enfermedad, o se pueden usar para prevenir o retrasar el comienzo de dicha enfermedad en un paciente que no presenta infección microbiana, infección fúngica o enfermedad asociada a la modulación de la proteína quinasa C, la topoisomerasa I, y/o II detectables. La modulación se refiere a la inhibición o a la activación. Ciertos compuestos preferidos de la presente invención son potentes inhibidores de la proteína quinasa C, la topoisomerasa I, y/o la topoisomerasa II.

[0112] Las enfermedades y trastornos sensibles a la modulación de la proteína quinasa C, la topoisomerasa I y/o la topoisomerasa II incluyen, pero no están limitados a, trastornos asociados a la diabetes, que incluyen enfermedad vascular diabética, edema macular diabético, y neuropatía diabética; cáncer, que incluye leucemia, en particular leucemia mieloide aguda, cáncer de pulmón de células no pequeñas, y cáncer cervical; dolencias inflamatorias, que incluyen inflamación alérgica, enfermedad cutánea alérgica, enfermedad respiratoria alérgica, y asma; trastornos neuropsiquiátricos, que incluyen trastorno bipolar, trastorno de déficit de atención, demencia senil, síntomas negativos de la esquizofrenia, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, depresión mayor, y demencia por Alzheimer; y dolor neuropático, en particular hiperalgia térmica. Estas dolencias se pueden diagnosticar y controlar usando criterios establecidos en la técnica.

[0113] Los compuestos del primer aspecto de la presente invención y la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de una infección bacteriana o fúngica en un mamífero. También pueden ser útiles en el tratamiento de un mamífero, que tiene una infección microbiana, o enfermedad o trastorno sensible a la modulación de la proteína quinasa C, la topoisomerasa I, y/o II que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención a un mamífero. El mamífero normalmente será un paciente humano, pero también se pueden usar animales de compañía domesticados (mascotas tales como perros) y animales de granja.

[0114] La frecuencia de la dosificación puede variar dependiendo del compuesto usado y de la enfermedad

particular a tratar o a prevenir. En general, para el tratamiento de la mayoría de trastornos, se prefiere un régimen de dosificación de 4 veces al día o inferior. Para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos, en particular se prefiere un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día. No obstante, se entiende que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una serie de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el paciente sometido a terapia. En ciertas realizaciones, se prefiere la administración en el momento de las comidas. En general, se prefiere el uso de la dosificación mínima suficiente para proporcionar un tratamiento eficaz. Los pacientes en general se pueden someter a control para la eficacia terapéutica usando ensayos adecuados para la dolencia a tratar o a prevenir, que serán conocidos para los expertos en la materia.

Ejemplos

Esquema general 1. Conversión de benzo[c]fenantridinio a su benzo[c]fenantridina pseudobásica

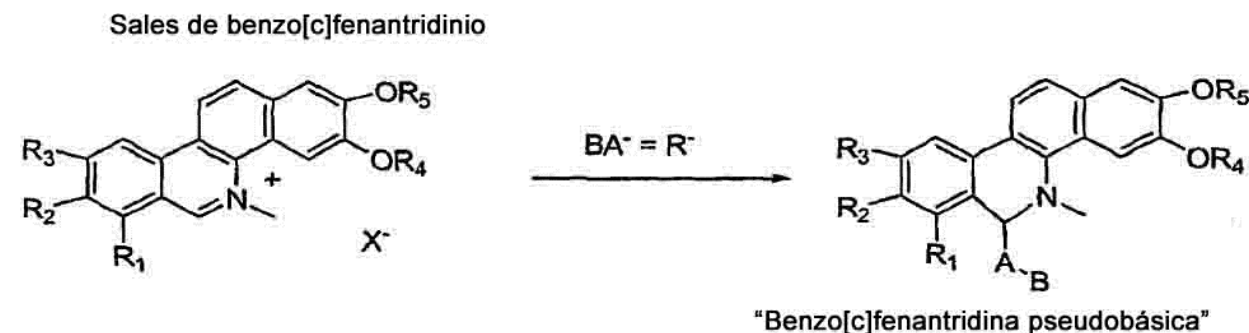
15

[0115] El agua forma una ducto inestable con la queleritina que se puede observar en estudios de RMN. Se ha informado de la 6-metoxi-5,6-dihidroqueleritina y 6-etoxi-5,6-dihidroqueleritina como subproductos formados durante el proceso de extracción de la Sanguinaria que supone la extracción con metanol y etanol de estos alcaloides a partir de la sanguinaria.

20

[0116] Se cree que las benzo[c]fenantridinas pseudobásicas se forman cuando un nucleófilo débil (RH) que puede establecer un equilibrio ($RH \leftrightarrow R^- + H^+$) en el medio biológico, se hace reaccionar con el benzo[c]fenantridinio parental en un disolvente apropiado. Para estas reacciones normalmente se usan disolventes no polares. Normalmente el nucleófilo débil tiene un pKa de 8 a 25 con respecto al agua, o más preferentemente de 10 a 22 con respecto al agua. La adición se representa en el Esquema 1.

25



Ejemplo 1. Preparación de pseudobases de benzo[c]fenantridina

30

[0117] A continuación se proporcionan varios métodos de preparación de las benzo[c]fenantridinas pseudobásicas de acuerdo con los Métodos A-F:

[0118] Método A: Se añade una solución de NaOH 0,1 N (1 ml) a una suspensión de cloruro de queleritina (30 mg) en 1-butanol (1 ml). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 22 h. El sólido blanco se recoge por filtración, se aclara con agua y se seca para dar 6-butoxi-5,6-dihidroqueleritina (20,3 mg, 62 %).

35

[0119] Método B: Se calienta 6-metoxi-5,6-dihidroqueleritina (10 mg) en 2-propanol (1 ml) a temperatura de reflujo durante 2 horas. El disolvente se separa por evaporación para dar 6-isopropoxi-5,6-dihidroqueleritina en forma de sólido blanquecino (4,8 mg, 45 %).

40

[0120] Método C: Se añade N-butil-litio (1,6 M en hexanos, 0,2 ml, 0,32 mmol) a una solución de 3-hexanol (31,9 mg, 0,31 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agita durante unos pocos minutos seguido de la adición de cloruro de queleritina (40 mg, 0,10 mmol). La reacción se agita durante 2 horas y a continuación el disolvente se separa por evaporación. El residuo se agita a temperatura ambiente en una mezcla de agua (1 ml) y 3-hexanol (1 ml) durante 3 días. La suspensión de color blanco se filtra, se aclara con agua y se seca para dar 6-(3-hexoxi)-5,6-dihidroqueleritina (17,4 mg, 37 %).

45

[0121] Método D: Una mezcla de reacción de cloruro de queleritrina (40 mg, 0,10 mmol) y 4-piperidinopiperidina (175 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante la noche. El sólido blanquecino se filtra, se lava con acetonitrilo y se seca para dar 6-N-(4-piperidinopiperidin-1-il)-5,6-5 dihidroqueleritrina (35,9 mg, 67 %).

[0122] Método E: A una suspensión amarilla de cloruro de queleritrina (30 mg, 0,078 mmol) y 1-hexanotiol (92 mg, 0,78 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añade una gota de trietilamina. La reacción se transforma rápidamente en una solución incolora. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se elimina el disolvente. El residuo se tritura en metanol y se filtra. El sólido se lava con metanol y se seca para dar el 6-(hexiltio)-5,6-dihidroqueleritrina (10 mg, 28 %).

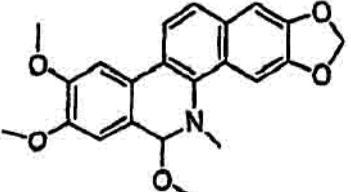
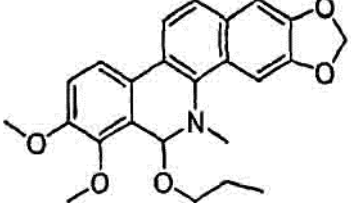
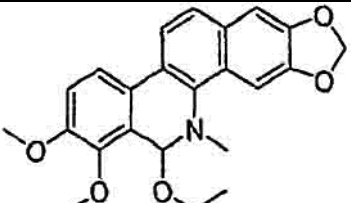
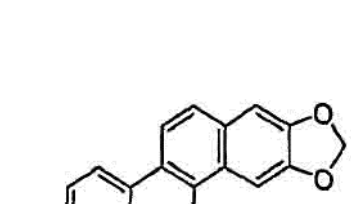
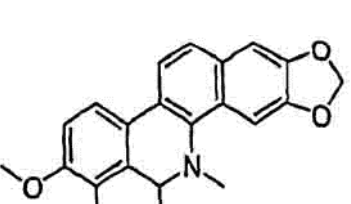
[0123] Método F: Una dispersión al 60 % de cloruro sódico en aceite mineral (10,4 mg, 0,26 mmol), y DMF anhidro (5 ml) se pone en un recipiente de reacción seco. A continuación se añade heptano (3 gotas) y la mezcla de reacción se agita. Se añade malonato de dietilo (91,6 mg, 0,57 mmol) a través de una jeringa. Después de que hubo concluido el desprendimiento de gas, se añade cloruro de queleritrina (100 mg, 0,26 mmol) y la reacción se agita en nitrógeno a temperatura ambiente hasta que el color amarillo desaparece por completo. La reacción se inactiva mediante la adición de agua helada (5 ml). La suspensión lechosa se agita a temperatura ambiente hasta que se convierte en una suspensión blanca. El sólido se recoge por filtración, se enjuaga con agua y se seca hasta un peso constante para proporcionar la pseudobase de malonato de dietilqueleritrina deseada (107 mg, rendimiento 81 %).

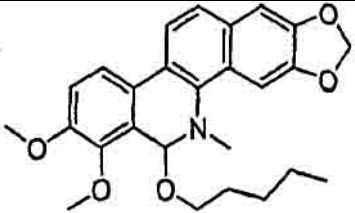
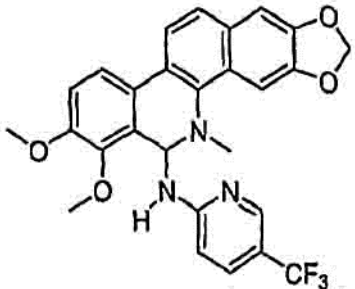
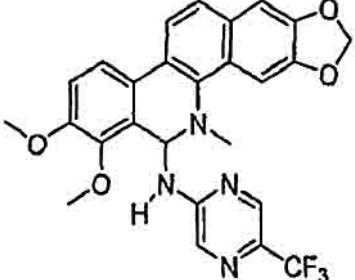
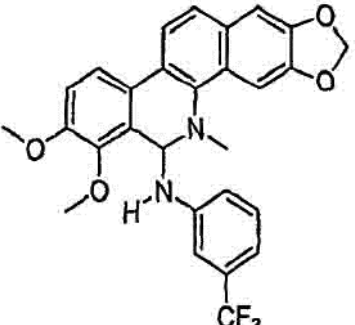
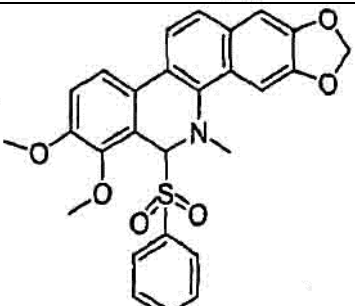
Ejemplo 2. Benzo[c]fenantridinas pseudobásicas adicionales

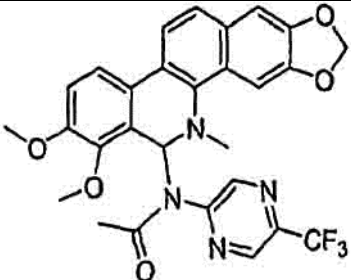
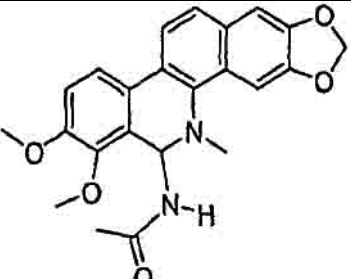
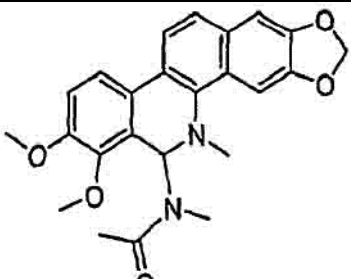
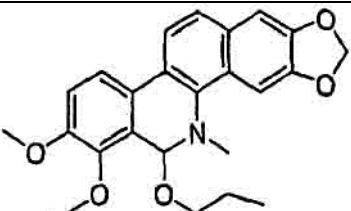
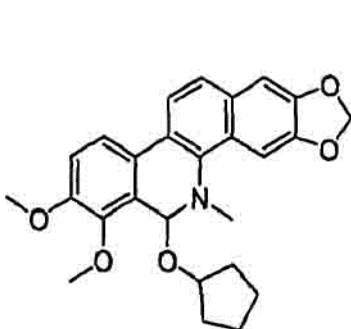
[0124] Los compuestos que se muestran en la Tabla II se prepararon por los métodos A a F, descritos en el Ejemplo 1.

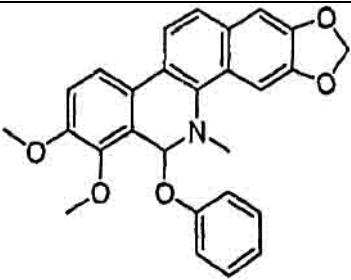
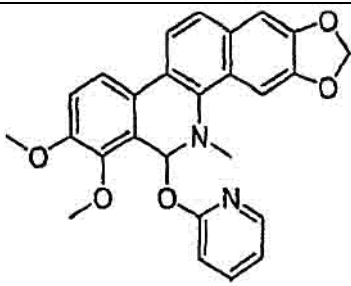
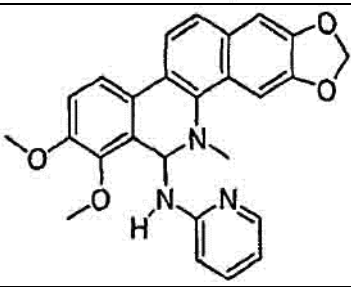
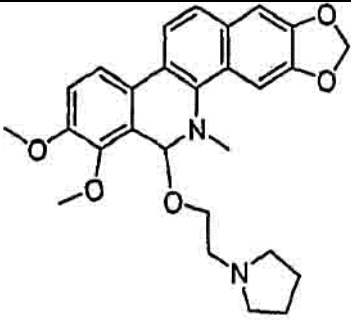
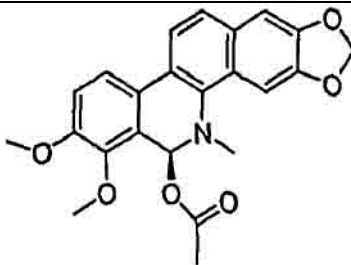
TABLA II. Los compuestos que no entran dentro del alcance de la reivindicación 1 se proporcionan con fines informativos

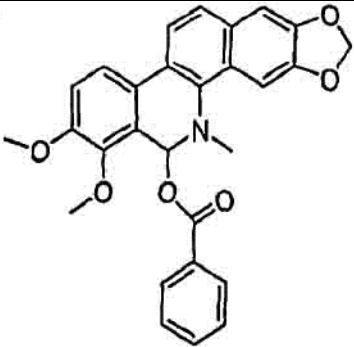
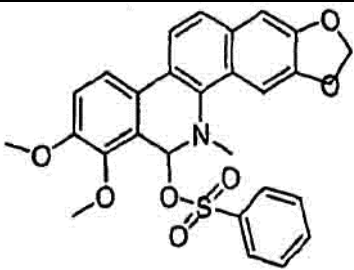
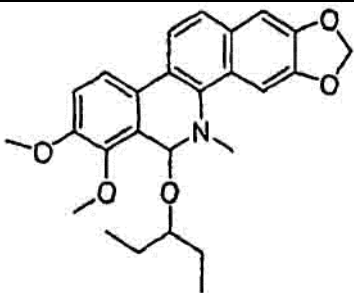
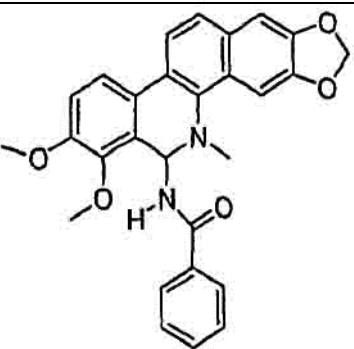
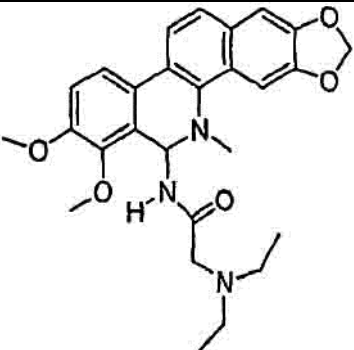
CMP. Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-D ₆)	LCMS/Método de preparación
1			δ 4,1 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 5,0 (s, 3H), 6,35 (s, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,3 (m, 3H), 8,85 (d, 2H), 10,1 (s, 1H)	RT (min): 3,54 m/z 348 (M - Cl ⁻), 332, 318, 304
2		†6-Metoxi-5,6-dihidroqueleritrina	δ 2,65 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,42 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)	Método A

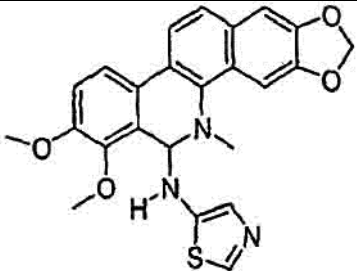
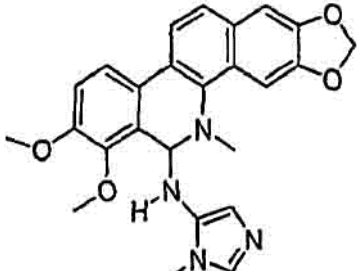
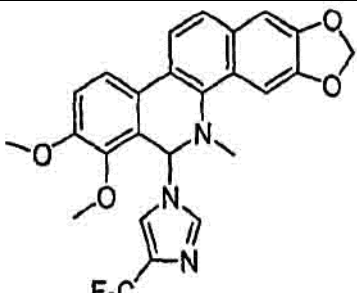
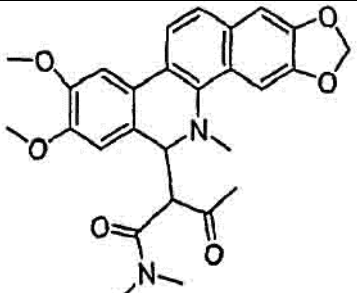
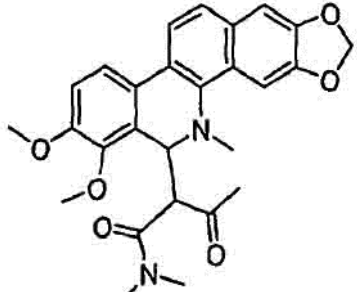
3		6-metoxi-5,6-dihidronitidina		
4		6-(2-butoxi)-5,6-dihidroqueleritrina		
5		6-Etoxi-5,6-dihidroqueleritrina (Atarine)		
6		†6-butoxi-5,6-dihidroqueleritrina	<p>δ 0,7 (t, 3H), 1,1 (m, 2H), 1,3 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 5,5 (s, 1H), 6,15 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)</p>	Método B
7		†6-Isopropoxi-5,6-dihidroqueleritrina	<p>δ 0,8 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,3 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,15 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)</p>	Método B

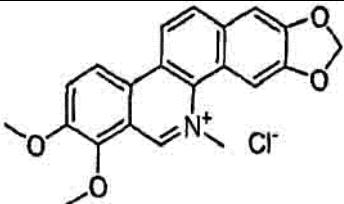
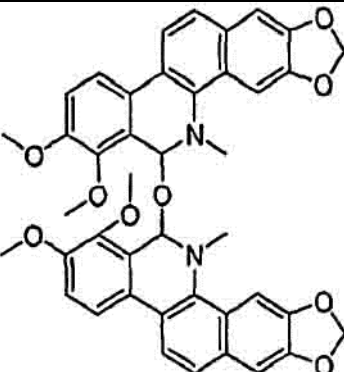
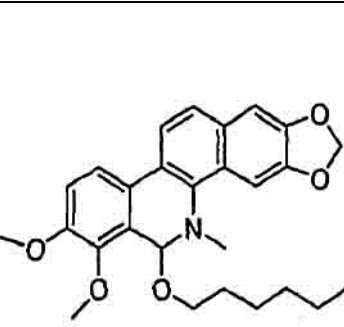
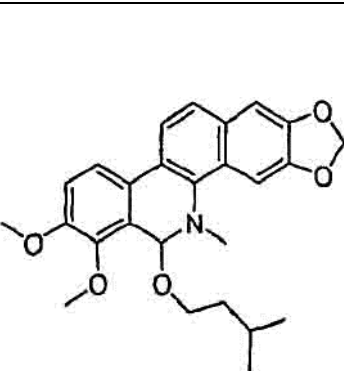
8		6-pentoxi-5,6-dihidroqueleritrina		
9		N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6-dihidroqueleritrina		
10		N-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-5,6-dihidroqueleritrina-6-amina		
11		N-(3-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidroqueleritrina-6-amina		
12		6-(fenilsulfonil)-5,6-dihidroqueleritrina		

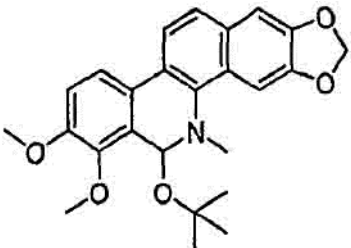
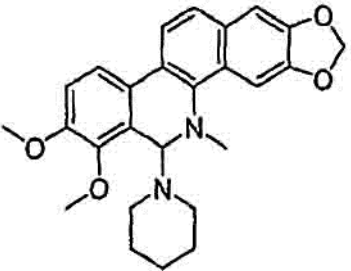
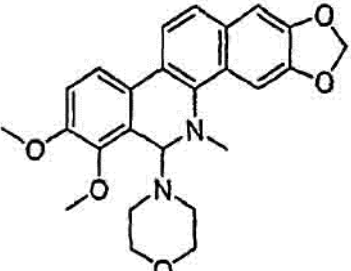
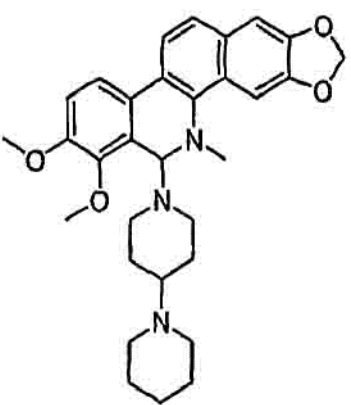
13		5,6-dihidroqueleritrin-6-il)-N-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)acetamida		
14		N-5,6-dihidroqueleritrin-6-il)- acetamida		
15		N-5,6-dihidroqueleritrin-6-il)- N-metilacetamida		
16		6-propoxi-5,6-dihidroqueleritrina		
17		†6-(ciclopentiloxi)-5,6-dihidroqueleritrina	<p>δ 1,1 (m, 1H), 1,3-1,6 (m, m, 6H), 1,8 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,6 (s, 1H), 6,15 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)</p>	Método A

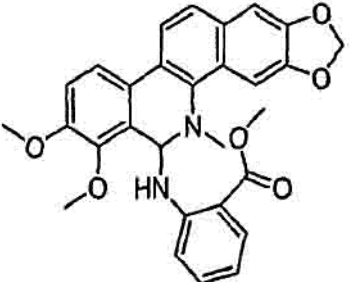
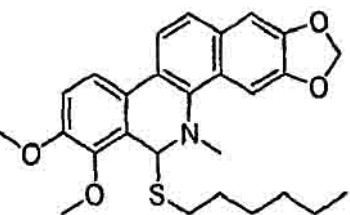
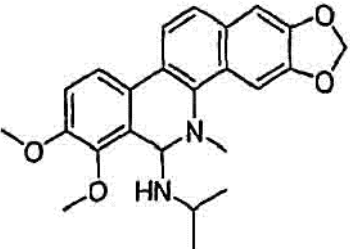
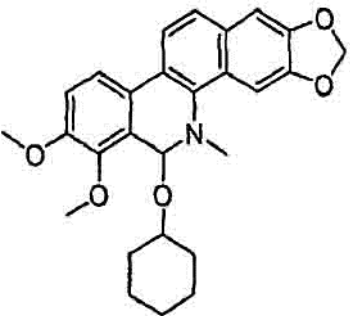
18		6-fenoxi-5,6-dihidroqueleritina		
19		6-(piridin-2-iloxi)-5,6-dihidroqueleritina		
20		6-N-(piridin-2-il)-5,6-dihidroqueleritina		
21		6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5,6-dihidroqueleritina		
22		acetato de 5,6-dihidroqueleritrin-6-ilo		

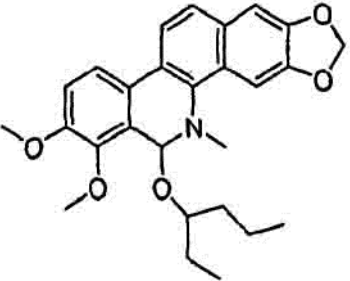
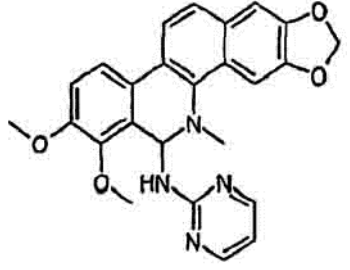
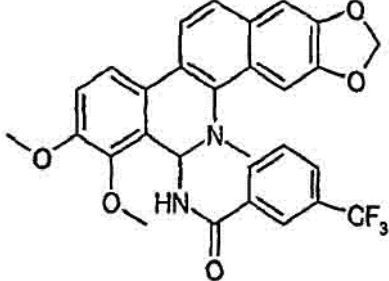
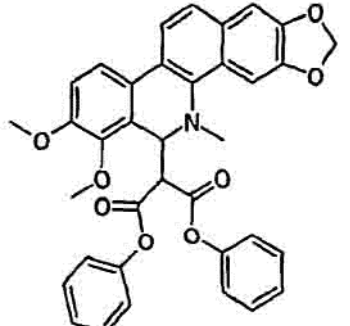
23		benzoato de 5,6-dihidroqueleritrin-6-ilo		
24		bencenosulfonato de 5,6-dihidroqueleritrin-6-ilo		
25		6-(3-pentoxi)-5,6-dihidroqueleritrina		
26		N-(5,6-dihidroqueleritrin-6-il)benzamida		
27		2-(dietilamino)-N-(5,6-dihidroqueleritrin-6-il)acetamida		

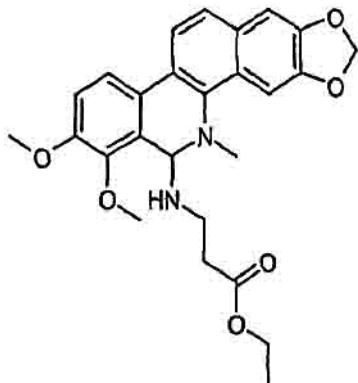
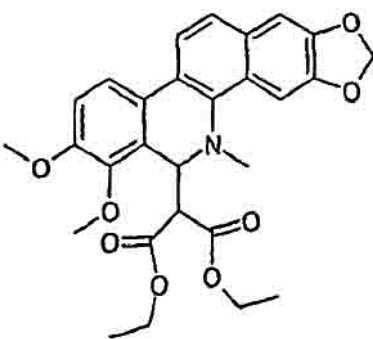
28		N-(tiazol-5-il)-5,6-dihidroqueleritrin-6-amina		
29		1-N-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-5,6-dihidroqueleritrin-6-amina		
30		6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidroqueleritrina		
31		2-(5,6-dihidronitidin-6-il)-N,N-dimetil-3-oxobutanamida		
32		2-(5,6-dihidroqueleritrin-6-il)-N,N-dimetil-3-oxobutanamida		

<p>33</p>		<p>clorhidrato de queleritrina</p>	<p>δ 4,1 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 5,0 (s, 3H), 6,35 (s, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,3 (m, 3H), 8,85 (d, 2H), 10,1 (s, 1H)</p>	
<p>34</p>		<p>†6-(5,6- dihidroqueleritrin- 6-iloxi)-5,6- dihidroqueleritrina</p>	<p>δ 2,35 (s, 6H), 2,95 (s, 6H), 3,65 (s, 6H), 6,25 (d, 4H), 6,4 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,4 (s, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,85 (s, 2H)</p>	<p>Método E</p>
<p>35</p>		<p>†6-hexoxi-5,6- dihidroqueleritrina</p>	<p>δ 0,7 (m, 3H), 1,05 (s, ancho, 6H), 1,3 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,5 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)</p>	<p>Método A</p>
<p>36</p>		<p>†6-isopentoxi-5,6- dihidroqueleritrina</p>	<p>δ 0,65 (d, 3H), 0,75 (d, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,5 (s, 1H), 6,15 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)</p>	<p>Método A</p>

37		†6-terc-butoxi-5,6-dihidroqueleritina	δ 1,25 (d, 9H), 2,6 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 5,8 (s, 1H), 6,15 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)	Método B
38		†6-N-(piperidin-1-il)-5,6-dihidroqueleritina	δ 1,2 (s, ancho, 6H), 2,15 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 3,85 (d, 6H, 2 x OCH ₃), 4,95 (s, 1H), 6,15 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (d, 1H)	Método D
39		†6-morfolino-5,6-dihidroqueleritina	δ 2,2 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 3,85 (d, 6H), 4,9 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (d, 1H)	Método D
40		†6-N-(4-piperidinopiperidin-1-il)-5,6-dihidroqueleritina	δ 0,9 (m, 1H), 1,2-1,7 (m, 11H), 1,9 (m, 1H), 2,25 (s, ancho, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,9 (d, ancho, 1H), 3,85 (d, 6H, 2 x OCH ₃), 4,95 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (d, 1H)	Método E

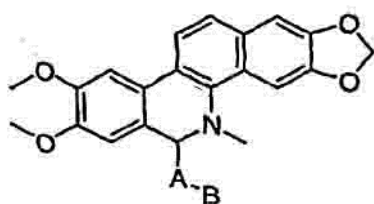
<p>41</p>		<p>2-(5,6-dihidroqueleritrin-6-ilamino)benzoato de metilo</p>	<p>δ 2,65 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 5,85 (d, 1H), 6,05 (d, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,5-7,6 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H)</p>	<p>Método E</p>
<p>42</p>		<p>†6-(hexiltio)-5,6-dihidroqueleritrina</p>	<p>δ 0,85 (t, 3H), 1,2-1,65 (m, 8H), 2,65 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 3,85 (d, 6H, 2 x OCH₃), 5,8 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (d, 1H)</p>	<p>Método F</p>
<p>43</p>		<p>†N-(isopropil)-5,6-dihidroqueleritrin-6-amina</p>	<p>δ 0,75 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,25 (d, ancho, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,85 (d, 6H, 2 x OCH₃), 5,2 (d, ancho, 1H), 6,15 (d, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)</p>	<p>Método D</p>
<p>44</p>		<p>†6-(ciclohexoxi)-5,6-dihidroqueleritrina</p>	<p>δ 0,8-1,5 (m, 8H), 1,7 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,15 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)</p>	<p>Método A</p>

45		†6-(3-hexoxi)-5,6-dihidroqueleritrina	δ 0,2-0,4 (dt, 3H), 0,6-1,7 (m, 9H), 2,65 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 5,6 (s, 1H), 6,15 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)	Método D
46		†N-pirimidin-2-il-5,6-dihidroquelerittrin-6-amina	δ 2,67 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,06 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,66 (t, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,35 (s, ancho, 2H)	Método F
47		3-(trifluorometil)benzamida-5,6-dihidroqueleritrina	δ 2,73 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,08 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 9,0 (d, 1H)	RT (min): 4,80; m/z 537 [M + H] ⁺ /Método F
48		6-difenil-(5,6-dihidroqueleritrina)-malonato	δ 2,54 (s, 3H), 3,20 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 5,10 (m, 3H), 6,09 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 13H), 7,6 (dd, 2H), 7,85 (d, 1H)	RT (min): 5,30; m/z 632 [M + H] ⁺ , 654 [M + Na] ⁺ /Método F

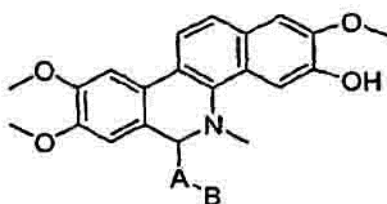
<p>49</p>		<p>†etil-3-(5,6-dihidroqueleritrin-6-amino)-propanoato</p>	<p>δ 1,07 (t, 3H), 1,70 (s, ancho, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,90 (q, 2H), 5,10 (d, 1H), 6,13 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,80 (d, 1H)</p>	<p>Método F</p>
<p>50</p>		<p>6-dietil-(5,6-dihidroqueleritrina)-malonato</p>	<p>δ 0,92 (t, 3H), 1,06 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,04 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,86 (m, 5H), 4,05 (q, 2H), 5,05 (d, 1H), 6,12 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)</p>	<p>RT (min): 4,90; m/z 508 [M + H]⁺, 530 [M + Na]⁺/ Método F</p>

† La pseudobase se convierte en queleritrina en una fase móvil de LCMS convencional que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético o ácido fórmico.

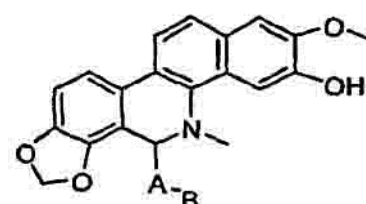
- 5 **[0125]** Los compuestos de Fórmula 1 y 2 también se preparan mediante el método proporcionado en el Esquema I.



Fórmula 1



Fórmula 2



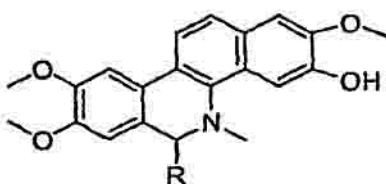
Fórmula 3

- 10 **[0126]** En las que -A es -O-, -NH-, -SO₂-, -O(C=O)-, -O(SO₂)-, o -NH(C=O)- y B es -CH₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -CH(CH₃)₂, 3-pentilo, ciclopentilo, fenilo, pirid-2-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)etoxi, 3-(trifluorometil)fenilo, 1-metil-1H-imidazol-5-ilo, o tiazol-5-ilo.

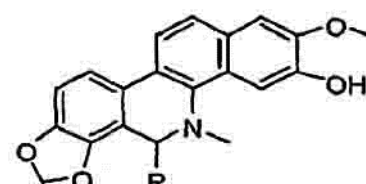
- 15 **[0127]** Los compuestos de Fórmula 4, 5, o 6, también se preparan mediante el método proporcionado en el Esquema I.



Fórmula 4

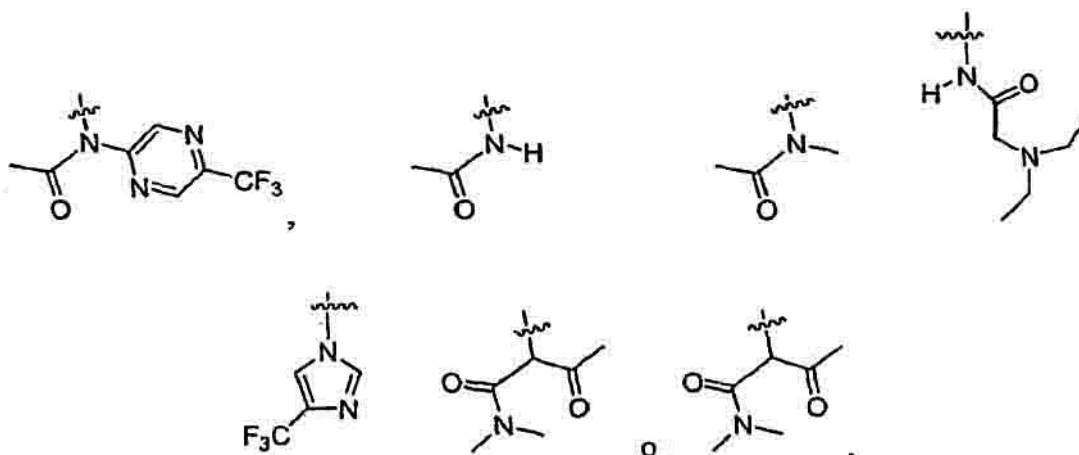


Fórmula 5



Fórmula 6

[0128] En las que R es



5

Ejemplo 3. Permeabilidad de monocapas de Caco-2 a derivados de benzo[c]fenantridinio pseudobásicos

[0129] La difusión pasiva a través de monocapas de células Caco-2 se puede usar para evaluar la permeabilidad a la membrana celular de benzo[c]fenantridinas pseudobásicas con respecto a los alcaloides de fenantridinio parentales. Las células Caco-2 están disponibles al cultivar previamente en filtros Corning Costar Transwell® de 24 pocillos de In Vitro Technologies, Cantonsville, Md. Los compuestos de ensayo se diluyen en THF y se añaden a medios de cultivo que contienen el 10 % de FBS. La concentración del compuesto de ensayo final es de 1 µg/ml. La mezcla del compuesto de ensayo/medio de cultivo se añade al pocillo superior de la placa Transwell de células Caco-2, y las placas se incuban con agitación suave a 37 °C, 5 % de CO₂. Se determina la concentración del compuesto de ensayo en el pocillo inferior de la placa Transwell por LC/MS 2, 4, 6, y 24 horas después de la incubación y se compara con el control. Para cada compuesto de benzo[c]fenantridina pseudobásica el control es el alcaloide de benzo[c]fenantridinio parental.

20 Ejemplo 4. Actividad antimicrobiana de benzo[c]fenantridinas pseudobásicas

[0130] La actividad antimicrobiana de los compuestos descritos en este documento se puede evaluar mediante el siguiente ensayo de concentración mínima inhibitoria visual (CMI). Este ensayo determina la concentración mínima de compuesto necesaria para inhibir el crecimiento de una cepa bacteriana.

25

[0131] Los compuestos de ensayo se disuelven en un disolvente no polar y se diluyen a 1:50 en medio Mueller-Hinton II (Becton-Dickinson) para producir una solución madre de 256 µg/ml. La solución de compuesto se diluyó en serie en medio Mueller-Hinton II en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Después de diluir los compuestos, se añade una alícuota de 50 µl del organismo de ensayo (~1 × 10⁶ ufc/ml) a cada pocillo de la placa de microtitulación. Las concentraciones de ensayo finales oscilan entre 0,125-128 µg/ml. Las placas inoculadas se incuban al aire a 37 °C durante 18 a 24 horas. Los organismos seleccionados para los ensayos incluyen *S. aureus* y *E. coli* (las cepas de laboratorio se pueden adquirir en la American Type Culture Collection, Manassas, VA). La concentración inhibitoria mínima (CIM) se determina como la concentración más baja de compuesto que inhibe el crecimiento visible del organismo de ensayo. La actividad anti-microbiana del benzo[c]fenantridinio parental es muy conocida en la técnica. Cuando se convierten a su benzo[c]fenantridinio parental, las benzo[c]fenantridinas pseudobásicas descritas en este documento presentan una actividad antimicrobiana similar a la de sus compuestos

35

parentales.

Ejemplo 5. Ensayo de inhibición de la topoisomerasa I

5 **[0132]** Para observar la inhibición de la actividad topoisomerasa I por las benzo[c]fenantridinas pseudobásicas se puede usar el ensayo siguiente, que se describe esencialmente por Prado y col., Bioorg. Med. Chem. 12: 3.943-3.953 (2004). El ADN superenrollado migra más lentamente que el ADN que ha sido desenrollado por la topoisomerasa I activa. Así, un mayor nivel de migración más lenta del ADN "superenrollado" con respecto al control indica la inhibición de la topoisomerasa I.

10

[0133] Se produjo y se purificó proteína topoisomerasa I recombinante a partir de baculovirus infectado con células Sf9 mediante métodos muy conocidos en la técnica. Se incubó ADN superenrollado pKMp27 (0,4 microgramos) con 4 unidades de topoisomerasa I a 37 °C durante 1 hora en tampón de relajación (Tris 50 mM, pH 7,8, KCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, ditiotretol 1 mM, EDTA 1 mM) en presencia de concentraciones variables de un compuesto de Fórmula I o un alcaloide parental benzo[c]fenantridinio de dicho compuesto (control). Las reacciones se detienen con la adición de SDS al 0,25 % y proteinasa K a 250 microgramos/ml. A continuación se añaden las muestras de ADN a la mezcla colorante de la electroforesis (3 microlitros) y se somete a electroforesis en un gel de agarosa al 1 % que contiene etidio a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas a 120V. Los geles se lavan y se fotografían bajo luz UV. La actividad de inhibición de la topoisomerasa I del benzo[c]fentridinio parental es muy conocida en la técnica. Cuando se convierte en su benzo[c]fentridinio parental, las benzo[c]fenantridinas pseudobásicas descritas en este documento presentan una actividad de inhibición de la topoisomerasa similar a su compuesto parental.

25 Ejemplo 6. Conversión de las pseudobases de queleritrina en la queleritrina parental en fluido gástrico simulado (FGS) y fluido intestinal simulado (FIS)

[0134] Fluido gástrico simulado (FGS): Se añade cloruro sódico (2 g), 750 ml de agua destilada y 7,0 ml de ácido clorhídrico concentrado a un matraz aforado de 1000 ml. El matraz se agitó por rotación para su mezcla y el volumen se llevó hasta 1000 ml con agua destilada. El pH debe ser de 1,2 aproximadamente.

30

[0135] Fluido intestinal simulado (FIS): Se añade fosfato de potasio monobásico (6,8 g) e hidróxido sódico (0,616 g) a 250 ml de agua destilada en un matraz aforado de 1000 ml volumétrico y se agitó por rotación hasta su disolución. Se añaden 700 ml de agua destilada y se comprueba el pH. El pH se ajusta a pH 6,8 ± 0,1 mediante la adición de hidróxido sódico 0,2 N o ácido clorhídrico 0,2 N y el volumen se lleva hasta 1000 ml.

35

[0136] Procedimiento de conversión general: Los pseudobases se ponen en FGS o FIS a una concentración de 0,2 mg/ml y se ponen en un baño a 37 °C con agitación suave. Para aquellas pseudobases que tienen una baja solubilidad acuosa, para facilitar su disolución se añade hasta el 20 % de codisolvente tal como metanol. La evolución de la conversión se sigue mediante la observación visual (cambio de color) y análisis de RMN ¹H.

40

[0137] En un vial de vidrio se pone 6-terc-butoxi-5,6-dihidroqueleritrina (1 mg) en 5 ml de fluido gástrico simulado. El vial se pone con cuidado en un baño a 37 °C con agitación suave. La pseudobase sólida se disuelve gradualmente para dar una solución de color amarillo que es el color característico del cloruro de queleritrina parental. Después de 2 h, la muestra se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMSO-d₆ para su análisis por RMN ¹H que mostró la conversión completa a cloruro de queleritrina.

45

[0138] En un vial de vidrio se pone N-(isopropil)-5,6-dihidroqueleritrin-6-amina (1 mg) en 5 ml de fluido intestinal simulado. El vial se pone con cuidado en un baño a 37 °C con agitación suave. La pseudobase sólida se disuelve gradualmente para dar una solución de color amarillo que es el color característico del cloruro de queleritrina parental. Después de 4 h, la muestra se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMSO-d₆ para su análisis por RMN ¹H que mostró la conversión completa a cloruro de queleritrina.

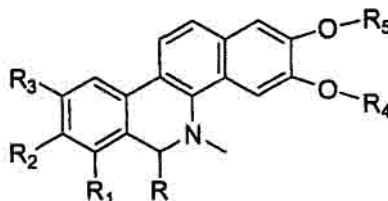
50

[0139] En un vial de vidrio se pone 6-dietil-(5,6-dihidroqueleritrina)-malonato (1 mg) en 5 ml de fluido gástrico simulado que contiene el 10 % de metanol. El vial se pone con cuidado en un baño a 37 °C con agitación suave. La pseudobase sólida se disuelve gradualmente para dar una solución de color amarillo que es el color característico del cloruro de queleritrina parental. Después de 16 h, la muestra se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en DMSO-d₆ para su análisis por RMN ¹H que mostró la conversión completa a cloruro de queleritrina.

55

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la que:

R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, o éster de alquilo C₁-C₆; o

R₁ y R₂ están unidos por un grupo -O-CH₂-O-;

R₃ es hidrógeno o metoxi;

15

R₄ y R₅ son independientemente metilo o hidrógeno; o

R₄ y R₅ están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros que no contiene heteroátomos adicionales; y

20 R es

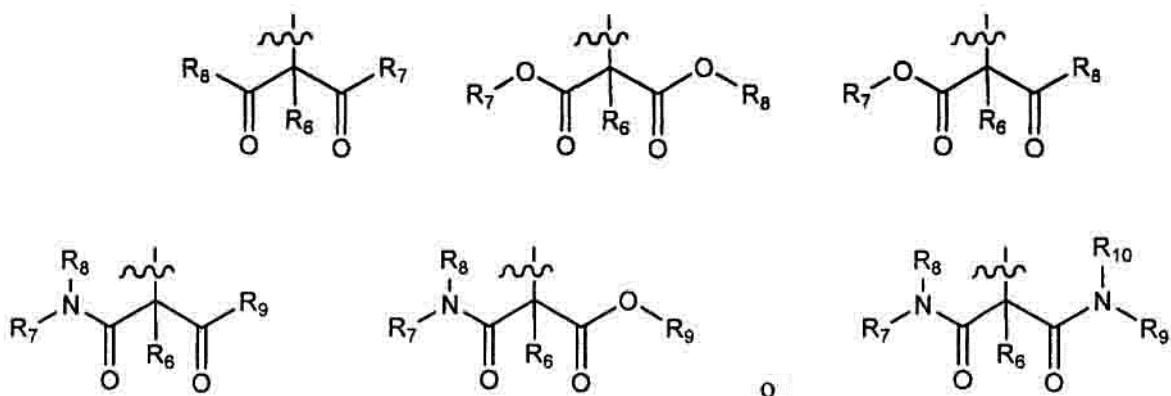
(i) un grupo de fórmula -AB, en la que

A es -NR₆-, -O-, -NR₆(C=O)-, -S(O)_m-, -CH₂C(=O)-, -S(O)_mNR₆-, -NR₆S(O)_m-, -OS(O)_m-, -NR₆(S=O)NR₇-, -O(C=O)-, 25 o -NR₆(C=O)NR₇-, en las que m es 0, 1, o 2;

B es alquilo C₂-C₈, alcanoilo C₂-C₄, (carbociclo)alquilo C₀-C₂ o (heterociclo)alquilo C₀-C₂, en la que el heterociclo tiene entre 1 y 3 anillos condensados o colgantes, cada uno de B que está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, éster de alquilo C₁-C₆, mono- o di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂; con la condición de que B no sea acetilo cuando A es -O-.

30

(ii)



35

(iii) un grupo heteroarilo de 5 miembros que tiene al menos un miembro de nitrógeno en el anillo, y 0, 1, o 2 miembros adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O, y S, en el que el grupo heteroarilo

de 5 miembros está unido a través de un átomo de nitrógeno y está sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂; o

5 (iv) un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros unido a través de un átomo de nitrógeno, en el que el heterocicloalquilo está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, éster de alquilo C₁-C₆, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, y un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; en las que

10 R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son cada uno independientemente

hidrógeno, o

15 alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcanilo C₂-C₄, (cicloalquilo C₃-C₁₀)alquilo C₀-C₈, (heterocicloalquilo)alquilo C₀-C₈, o fenilo cada uno de los cuales está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂.

2. Un compuesto o sal de la reivindicación 1 en el que R₁ y R₂ son cada uno independientemente
20 hidrógeno, metilo, o metoxi.

3. Un compuesto o sal de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



25
O



30 4. Un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R₁ y R₂ son ambos metoxi y R₃ es hidrógeno, o

R₁ es hidrógeno y R₂ y R₃ son ambos metoxi.

35

5. Un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R es (i) un grupo de fórmula -AB, en la que A es -NR₆-, -O-, -NR₆(C=O)-, -S(O)₂-, -OS(O)₂-, -S- o -O(C=O)-; y B es alquilo C₁-C₆, (fenil)alquilo C₀-C₂, (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo C₀-C₂, (heterocicloalquilo)alquilo C₀-C₂, o (heteroaril)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno,
40 hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂.

6. Un compuesto o sal de la reivindicación 5 en el que B es (fenil)alquilo C₀-C₂, (cicloalquilo C₃-C₇) alquilo C₀-C₂, (pirrolidinil)alquilo C₀-C₂, (piperidinil)alquilo C₀-C₂, (piperazinil)alquilo C₀-C₂, (morfolinil)alquilo C₀-C₂,
45 (piridil)alquilo C₀-C₂, (tienil)alquilo C₀-C₂, (pirrolil)alquilo C₀-C₂, (furanil)alquilo C₀-C₂, (imidazolil)alquilo C₀-C₂, (tiazolil)alquilo C₀-C₂, (pirimidinil)alquilo C₀-C₂, o (pirazinil)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido por 0

a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂.

7. Un compuesto o sal de la reivindicación 3, en el que

5 R₁ y R₂ son ambos metoxi y R₃ es hidrógeno, o

R₁ es hidrógeno y R₂ y R₃ son ambos metoxi;

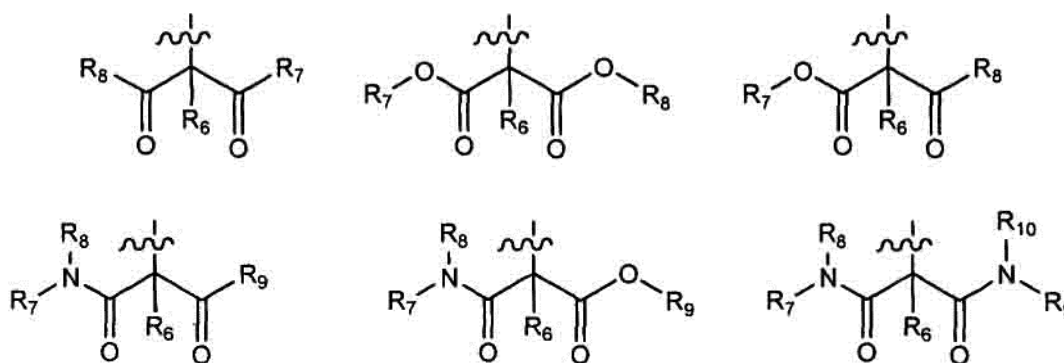
10 R es (i) un grupo de fórmula -AB

en la que A es -NR₆-, -O-, -NR₆(C=O)-, -S(O)₂-, -OS(O)₂-, -S- o -O(C=O)-; y

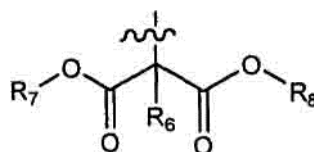
B es (fenil)alquilo C₀-C₂, (cicloalquilo C₃-C₇) alquilo C₀-C₂, (piridil)alquilo C₀-C₂, (imidazolil)alquilo C₀-C₂, (tiazolil) alquilo C₀-C₂, o (pirimidinil)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido por 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, mono- y di-(alquilo C₁-C₂)amino, trifluorometilo, difluorometilo, y trifluorometoxi.

8. Un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R es (ii) un grupo de

20 fórmula



25 o



30 en las que R₆ es hidrógeno, y R₇ y R₈ son independientemente alquilo C₁-C₄ o fenilo sin sustituir.

9. Un compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que

R₆, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ son independientemente

35 hidrógeno o

alquilo C₁-C₈, alcanilo C₂-C₄, o (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo C₀-C₂, cada uno de los cuales está sustituido por 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂; o cada uno de ellos es independientemente

40 hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

10. Un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R es: (iii) un grupo

heteroarilo de 5 miembros que tiene al menos un miembro de nitrógeno en el anillo, y 0, 1, o 2 miembros adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O, y S, en el que el grupo heteroarilo de 5 miembros está unido a través de un átomo de nitrógeno y está sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, y haloalcoxi C₁-C₂; pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o isoxazolilo, cada uno de los cuales está unido a través de un átomo de nitrógeno y sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, mono- y di-(alquilo C₁-C₂)amino, trifluorometilo, y trifluorometoxi; (iv) un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros unido a través de un átomo de nitrógeno, en el que el heterocicloalquilo está sustituido por 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, éster de alquilo C₁-C₆, mono- y di-(alquilo C₁-C₄)amino, haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, y un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; o morfolinilo, piperidinilo, o pirrolidinilo cada uno de los cuales está unido a través de un átomo de nitrógeno y sustituido por 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, mono- y di-(alquilo C₁-C₂)amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, y piperidinilo.

- 15 11. Un compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que RH tiene un pKa de 8 a 25, en el que RH es una combinación de un anión, R⁻ que tiene la definición de R de la reivindicación 1, y un protón H⁺.
- 20 12. Un compuesto o sal de la reivindicación 11 en el que RH tiene un pKa de 10 a 22.
13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por
- N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6-dihidroqueleritrina;
- 25 N-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-5,6-dihidroqueleritrin-6-amina;
- N-(3-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidroqueleritrin-6-amina;
- 6-(fenilsulfonil)-5,6-dihidroqueleritrina;
- 30 5,6-dihidroqueleritrin-6-il)-N-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)acetamida;
- N-5,6-dihidroqueleritrin-6-il)-acetamida;
- 35 N-5,6-dihidroqueleritrin-6-il)-N-metilacetamida;
- 6-(ciclopentiloxi)-5,6-dihidroqueleritrina;
- 6-fenoxi-5,6-dihidroqueleritrina;
- 40 6-(piridin-2-iloxi)-5,6-dihidroqueleritrina;
- 6-N-(piridin-2-il)-5,6-dihidroqueleritrina;
- 45 6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5,6-dihidroqueleritrina;
- bencenosulfonato de 5,6-dihidroqueleritrin-6-ilo;
- N-(5,6-dihidroqueleritrin-6-il)benzamida;
- 50 2-(dietilamino)-N-(5,6-dihidroqueleritrin-6-il)acetamida;
- N-(tiazol-5-il)-5,6-dihidroqueleritrin-6-amina;
- 55 1-N-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-5,6-dihidroqueleritrin-6-amina;
- 6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidroqueleritrina;
- 2-(5,6-dihidronitidin-6-il)-N,N-dimetil-3-oxobutanamida;

- 2-(5,6-dihidroqueleritrin-6-il)-N,N-dimetil-3-oxobutanamida;
- 5 6-N-(piperidin-1-il)-5,6-dihidroqueleritrina;
- 6-morfolino-5,6-dihidroqueleritrina;
- 6-N-(4-piperidinopiperidin-1 il)-5,6-dihidroqueleritrina;
- 10 2-(5,6-dihidroqueleritrin-6-ilamino)benzoato de metilo;
- 6-(hexiltio)-5,6-dihidroqueleritrina;
- N-(isopropil)-5,6-dihidroqueleritrin-6-amina;
- 15 6-(ciclohexoxi)-5,6-dihidroqueleritrina;
- 6-(3-hexoxi)-5,6-dihidroqueleritrina;
- 20 N-pirimidin-2-il-5,6-dihidroqueleritrin-6-amina;
- 3-(trifluorometil) benzamida-5,6-dihidroqueleritrina;
- 6-difenil-(5,6-dihidroqueleritrina)-malonato;
- 25 etil-3-(5,6-dihidroqueleritrin-6-amino)-propanoato; y
- 6-dietil-(5,6-dihidroqueleritrina)-malonato.
- 30 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de la reivindicación 1 junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Una composición farmacéutica de la reivindicación 14 formulada para su administración por vía oral.
- 35 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 formulada en forma de píldora, comprimido o cápsula.
17. La formulación farmacéutica de la reivindicación 15 formulada como forma de dosificación de cubierta entérica.
- 40 18. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14 o 15 para su uso en un método de tratamiento de una infección bacteriana o fúngica en un mamífero.