

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 165**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/04** (2006.01)

**A61K 31/473** (2006.01)

**A61K 31/4525** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2009 E 09781165 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2324031**

54 Título: **Derivados nitrogenados de la pancratistatina**

30 Prioridad:

**28.07.2008 FR 0855161**

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

**26.09.2016**

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)  
45, Place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**MARION, FRÉDÉRIC;  
ANNEREAU, JEAN-PHILIPPE y  
FAHY, JACQUES**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 584 165 T3**

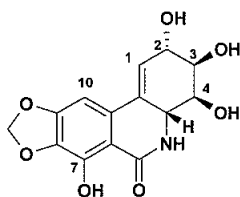
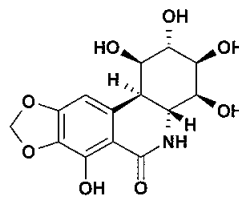
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Derivados nitrogenados de la pancratistatina.

- 5 La presente invención se refiere a unos derivados nitrogenados de la narciclasina y de la pancratistatina, así como a su procedimiento de preparación y a su utilización en quimioterapia anticancerígena.

10 La narciclasina 1 forma parte de los alcaloides de la familia de las *Amaryllidaceae*. Aislada a partir de los bulbos del narciso, sus propiedades citotóxicas se han descrito en 1967 [*Nature*, 213, 595-6, (1967)]. Más tarde, se aisló la pancratistatina 2, derivado cercano de la narciclasina, de *Pancreatum littorale* [*J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 24, 1693-4, (1984)].

Narciclasina 1Pancratistatina 2

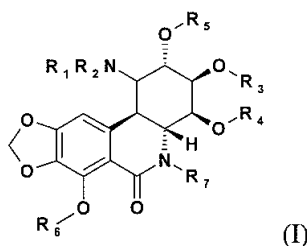
15 Las actividades citotóxicas de estos compuestos han conducido al desarrollo de investigaciones destinadas a aplicar esas propiedades al tratamiento del cáncer. Teniendo en cuenta la concentración relativamente baja observada en la planta y las dificultades de extracción, se han desarrollado varias vías de acceso basadas en la síntesis total de estos derivados [*Org. Prep. Proc. Int.*, 40, 109-61, (2008)], que tenían por objeto la preparación de la narciclasina y de la pancratistatina o de profármacos correspondientes. La narciclasina, más abundante, se ha descrito asimismo como precursor interesante para la obtención de la pancratistatina [*J. Org. Chem.*, 66, 2583-7, (2001)].

20 No obstante, en el campo de la química medicinal, hasta ahora se han descrito muy pocos derivados de la narciclasina. Además, la narciclasina y sus derivados padecen a menudo su baja solubilidad en disolventes acuosos o medios farmacéuticamente aceptables.

25 Los inventores han descubierto por tanto que la introducción de un grupo nitrogenado en la posición 1 de la narciclasina permite obtener derivados con propiedades citotóxicas análogas o superiores (hasta 10 veces) a las de la narciclasina y presentan una mejor solubilidad en disolventes acuosos con respecto a la narciclasina. En efecto, la presencia de un grupo nitrogenado salificable permite aumentar la solubilidad de los compuestos de la invención sin por ello disminuir su actividad citotóxica.

30 La presente invención se refiere por lo tanto a un compuesto de fórmula general (I) siguiente:

35



(I)

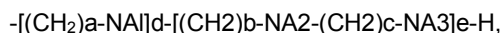
40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero o una mezcla de isómeros en cualquier proporción, en particular una mezcla de enantiómeros, y en particular una mezcla racémica, en la que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>,
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un ciclo hidrocarbonado saturado o insaturado de 5 o 6 eslabones, un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, arilalquilo, C(O)R', SO<sub>2</sub>-R', C(O)OR', o C(O)NHR', en los que R' representa un ciclo hidrocarbonado saturado o insaturado de 5 o 6 eslabones, un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo o heretoarilo, y

- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan, un átomo de hidrógeno,

50 en el que:

- 5 - un grupo arilo sustituido opcionalmente es un grupo fenilo o naftilo, preferentemente un grupo fenilo, sustituido opcionalmente por uno o varios grupos seleccionados de entre: un átomo de halógeno, una poliamina sustituida opcionalmente, un alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un haloalquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OA<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>A<sub>4</sub>, -NA<sub>5</sub>A<sub>6</sub> y -(alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)-NA<sub>5</sub>A<sub>6</sub> con: A<sub>4</sub> que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, A<sub>5</sub> y A<sub>6</sub> que representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un ciclo hidrocarbonado saturado o insaturado de 3 a 7 eslabones, o A<sub>5</sub> y A<sub>6</sub> que forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno portador de los mismos, un heterociclo de 3 a 7 eslabones, saturado o insaturado, que puede comprender 1 a 3 heteroátomos adicionales, y sustituido opcionalmente con un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y una poliamina opcionalmente sustituida que presenta la fórmula:



- 15 con a, b y c que representan, independientemente entre sí, un entero comprendido entre 1 y 5; d y e que representan cada uno 0 o 1; y A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub>, diferentes o preferentemente idénticos, que representan un átomo de hidrógeno o un grupo N-protector seleccionado de entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenoilo, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenoilo, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y -CO<sub>2</sub>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenoilo,

- 20 - un grupo heteroarilo es un grupo furilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo o indilo, y

- un grupo arilalquilo es un grupo benzilo.

- 25 En la presente invención, por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no indeseable ni biológicamente ni de otro modo y que es aceptable para una utilización veterinaria al igual que farmacéutica humana.

- 30 Por "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto, se entiende designar en la presente invención sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se ha definido anteriormente, y que presentan la actividad farmacológica deseada del compuesto original.

- 35 Se trata en particular de sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido dibenzoil-L-tártrico, ácido tártrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético y similares.

- 40 En la presente invención, por "isómeros" se entiende designar, diastereoisómeros o enantiómeros. Se trata por tanto de isómeros ópticos denominados incluso "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes en un espejo uno del otro se denominan por tanto "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes en un espejo no superponibles se designan "enantiómeros".

Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

Un mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina mezcla racémica.

- 50 Por "halógeno" se entiende, en el sentido de la presente invención, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 55 Por "alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. Puede tratarse en particular de un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

- 60 Por "haloalquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>", se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> tal como se ha definido anteriormente, sustituido por uno o varios átomos de halógeno, en particular por uno o varios átomos de flúor o de cloro. Puede tratarse en particular de un grupo -CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>Cl.

- 65 Por "alquenoilo lineal o ramificado en C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)", se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende de 2 a 6 átomos de carbono y que comprende por lo menos un doble enlace. Puede tratarse en particular de un grupo vinilo o alilo.

Por "poliamina", se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada lineal que

comprende de 6 a 15 átomos de carbono, y de los que por lo menos dos de esos átomos de carbono están sustituidos por átomos de nitrógeno, no pudiendo encontrarse dos átomos de nitrógeno en posiciones adyacentes. Dicha poliamina presenta la fórmula siguiente



representando a, b y c, independientemente unos de otros, un número entero comprendido entre 1 y 5 y representando d y e cada uno 0 o 1.

10 A título de ejemplo, puede mencionarse una cadena de tipo espermidina, es decir de fórmula  $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$  o bien  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-(CH}_2)_4\text{-NH}_2$ , una cadena de tipo espermina de fórmula  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-(CH}_2)_4\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-NH}_2$  o incluso una cadena de fórmula  $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH-(CH}_2)_4\text{-NH-(CH}_2)_4\text{-NH}_2$ .

15 Esta poliamina puede estar eventualmente sustituida, en los átomos de nitrógeno, por un grupo protector de N tal como alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ),  $-\text{CO}$ -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-\text{CO}$ -alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ),  $-\text{CO}_2$ -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o  $-\text{CO}_2$ -alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ).

Dicha poliamina eventualmente sustituida presenta la fórmula general siguiente



siendo a, b, c, d y e tal como se han definido anteriormente y representando  $\text{A}_1$ ,  $\text{A}_2$  y  $\text{A}_3$ , diferentes o preferentemente idénticos, un átomo de hidrógeno o un grupo protector de N tal como alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ),  $-\text{CO}$ -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-\text{CO}$ -alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ),  $-\text{CO}_2$ -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o  $-\text{CO}_2$ -alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ).

25 Por "grupo protector", se entiende designar, en el sentido de la presente invención, un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal manera que puede realizarse una reacción química selectivamente a nivel de otro sitio reactivo no protegido en el sentido clásicamente asociado al de la química de síntesis.

30 Por "grupo protector de N", se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustituyente que protege el grupo NH o  $\text{NH}_2$  contra las reacciones indeseables tales como los grupos protectores de N descritos en Greene, "Protective Groups In Organic synthesis", (John Wiley & Sons, Nueva York (1981)) y Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 a 8 (J. Wiley & sons, 1971 a 1996). Los grupos protectores de N comprenden los carbamatos (tales como  $-\text{CO}_2$ -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o  $-\text{CO}_2$ -alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )), las amidas (tales como  $-\text{CO}$ -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-\text{CO}$ -alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )), los derivados N-alquilados o N-alquenilados, los derivados de aminoacetal, los derivados N-bencilados, los derivados de imina, los derivados de enamina y los derivados de N-heteroátomo. En particular, el grupo protector de N comprende formilo, acetilo benzoilo, pivaloilo, fenilsulfonilo, bencilo (Bn), t-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobencil-oxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo (TROC), aliloxicarbonilo (Alloc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), trifluoroacetilo, los carbamatos de bencilo (sustituidos o no) y similares. Podrá tratarse en particular de un grupo Boc.

Por "arilo", se entiende, en el sentido de la presente invención, por ejemplo un grupo fenilo o naftilo. Ventajosamente, se trata de fenilo.

45 Este grupo arilo puede estar eventualmente sustituido, en particular por uno o varios grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, una poliamina eventualmente sustituida, un grupo alquilo lineal o ramificado en  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ , haloalquilo lineal o ramificado en  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OA}_4$ ,  $-\text{SO}_2\text{A}_4$ ,  $-\text{NA}_5\text{A}_6$  y  $-(\text{alquilo lineal o ramificado en } \text{C}_1 \text{ a } \text{C}_6)\text{-NA}_5\text{A}_6$  (en particular  $-\text{CH}_2\text{-NA}_5\text{A}_6$ ):

representando  $\text{A}_4$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado en  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ , y

representando  $\text{A}_5$  y  $\text{A}_6$ , independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado en  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$  o un ciclo hidrocarbonado saturado o no, que comprende de 3 a 7 eslabones, o

55 formando  $\text{A}_5$  y  $\text{A}_6$  juntos, con el átomo de nitrógeno que los contiene, un heterociclo de 3 a 7 eslabones, saturado o no, que puede comprender de 1 a 3 heteroátomos de más, y eventualmente sustituido por un grupo alquilo lineal o ramificado en  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ .

60 Por grupo "heteroarilo", se entiende, en el sentido de la presente invención grupos furilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo o incluso indilo.

Por grupo "arilalquilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo bencilo.

65 Por "saturado o insaturado", se entiende, en el sentido de la presente invención, que el grupo está saturado o comprende una o varias insaturaciones.

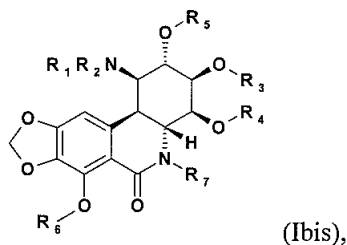
Por "insaturación", se entiende en la presente invención un triple enlace o un doble enlace, y preferentemente un doble enlace tal como se presenta en un ciclo.

5 Por "ciclo hidrocarbonado saturado o insaturado de 3 a 7 eslabones", se entiende, en el sentido de la presente invención, un ciclo hidrocarbonado de 3 a 7 eslabones saturado o que comprende uno o varios dobles enlaces. Se trata en particular de un grupo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o incluso ciclohexenilo. Preferentemente, se trata de un ciclo saturado o que comprende uno o varios dobles enlaces, preferentemente 1 o 2. Ventajosamente, el ciclo comprenderá 5 o 6 eslabones.

10 Por "heterociclo de 3 a 7 eslabones", se entiende un ciclo hidrocarbonado, saturado o insaturado, tal como se ha definido anteriormente en el que uno o varios átomos de carbono se han sustituido por uno o varios heteroátomos, ventajosamente de 1 a 4 tales como por ejemplo átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno, y preferentemente átomos de nitrógeno. Puede tratarse en particular de un grupo morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o triazolilo.

15 Por "heteroátomos", se entiende en particular un átomo de azufre, nitrógeno u oxígeno.

En particular, los compuestos de la invención responden a la fórmula (Ibis) siguiente:



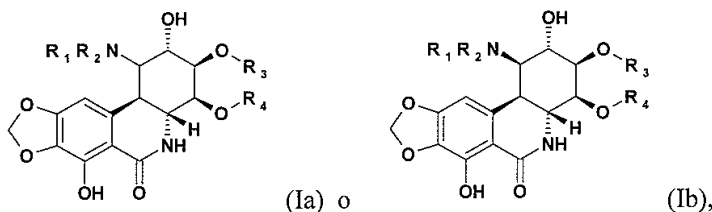
20 para la que  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  y  $R_7$  son tal como se han definido anteriormente.

25 Según una forma de realización específica,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado en  $C_1$  a  $C_6$ , arilalquilo,  $C(O)R'$ ,  $SO_2R'$ ,  $C(O)OR'$  o  $C(O)NHR'$ , en los que  $R'$  representa un alquilo lineal o ramificado en  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo arilo eventualmente sustituido, arilalquilo o heteroarilo y preferentemente en los que  $R'$  representa un grupo alquilo lineal o ramificado en  $C_1$  a  $C_6$  o un grupo arilo, arilalquilo o heteroarilo, estando el arilo de grupo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de flúor, y  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente, y preferentemente representa un átomo de hidrógeno.

30 Según una forma de realización particular de la invención:

- $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado en  $C_1$  a  $C_6$ ,
- 35 -  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un ciclo hidrocarbonado saturado o insaturado que comprende de 5 a 6 eslabones, un grupo alquilo lineal o ramificado en  $C_1$  a  $C_6$ , arilalquilo,  $-C(O)R'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-C(O)NHR'$ ,
- representando  $R'$  un ciclo hidrocarbonado saturado o no que comprende 5 a 6 eslabones, un grupo alquilo lineal o ramificado en  $C_1$  a  $C_6$ , arilo eventualmente sustituido, arilalquilo o heterociclo, y
- 40 -  $R_3, R_4, R_5, R_6$  y  $R_7$  representan cada uno un átomo de hidrógeno, o

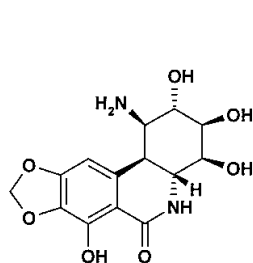
45 Según otra forma de realización particular de la invención, los compuestos de la invención responden a la fórmula (Ia), o ventajosamente (Ib) siguiente:



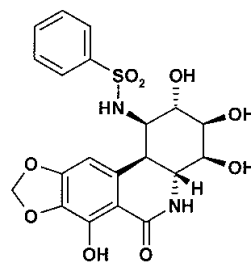
50 con  $R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$  tal como se han definido anteriormente.

Ventajosamente,  $R_2$  representa un grupo  $-C(O)R'$  representando  $R'$  un grupo arilo, preferentemente fenilo, eventualmente sustituido, y  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente y representa ventajosamente un átomo de hidrógeno.

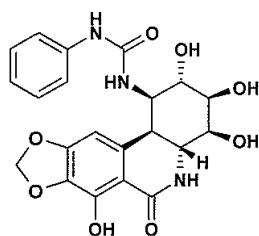
5 En particular, los compuestos de la invención podrán seleccionarse de entre los compuestos siguientes:



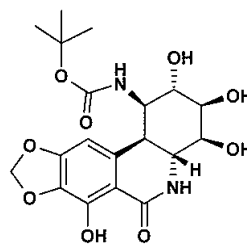
6



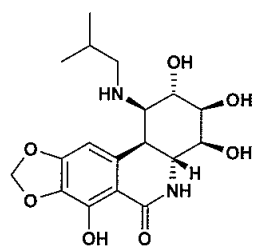
8



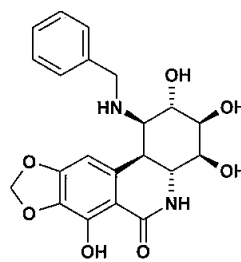
9



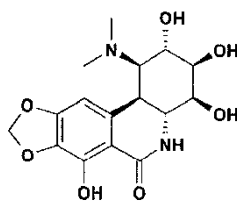
10



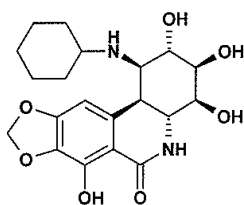
13



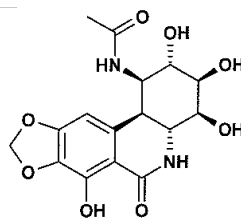
14



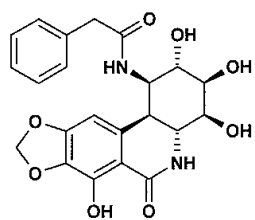
16



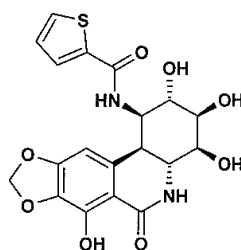
17



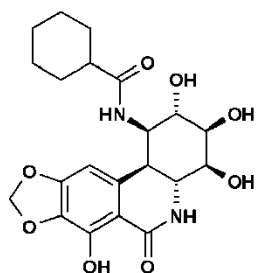
18



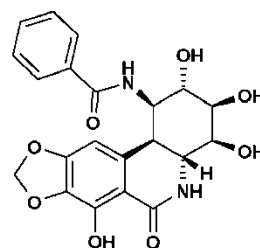
19



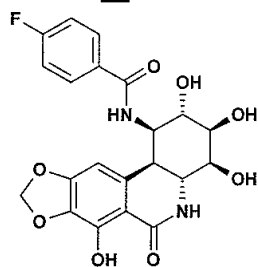
20



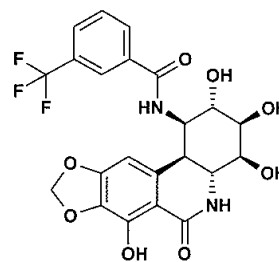
21



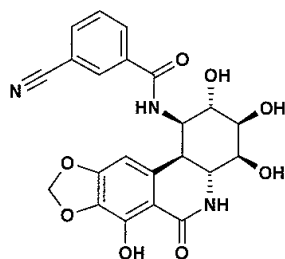
22



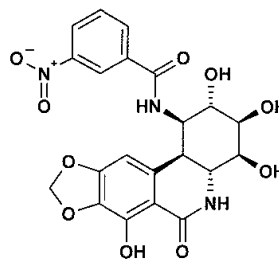
23



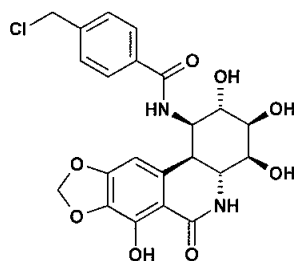
24



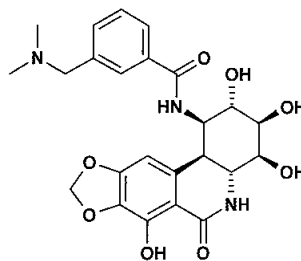
25



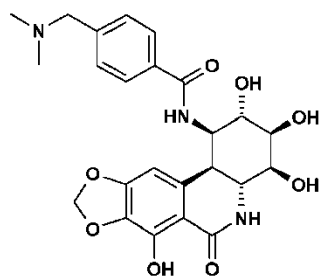
26



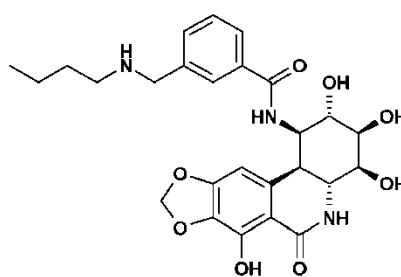
27



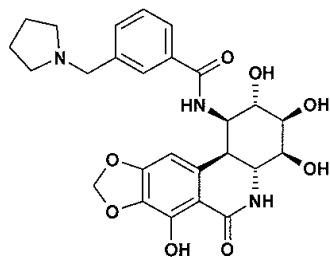
28



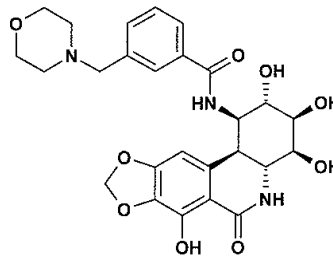
**29**



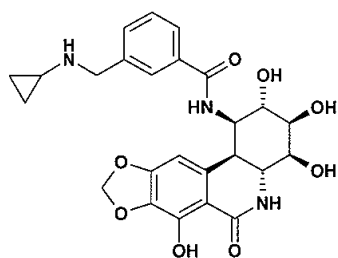
**30**



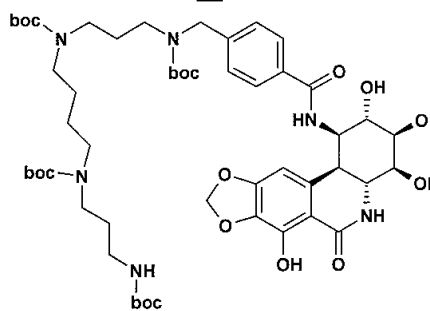
**31**



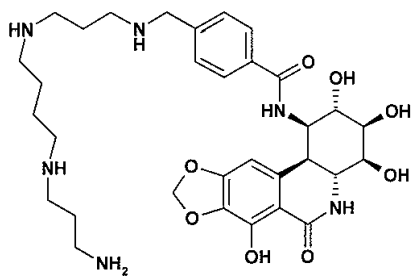
**32**



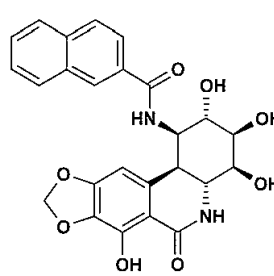
**33**



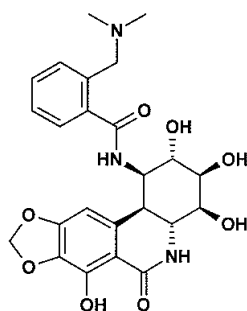
**34**



**35**



**36**



**37**

La presente invención se refiere asimismo a un compuesto de la invención tal como se ha definido anteriormente



para su utilización como medicamento, en particular destinado al tratamiento del cáncer.

La invención se refiere asimismo a la utilización de un compuesto de la invención tal como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento, en particular destinado al tratamiento del cáncer.

5 La invención se refiere asimismo a un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración de una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de la invención tal como se ha definido anteriormente a un paciente que lo necesita.

10 La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según la invención y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos según la invención pueden administrarse por vía oral, sublingual, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, y preferentemente por vía intravenosa u oral.

15 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, el principio activo puede administrarse en formas de administración unitarias, en mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a animales o a seres humanos. Las formas de administración unitarias apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas, los polvos, los gránulos y las disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, las formas de administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

20 Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el principio activo principal con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga o análogos. Pueden recubrirse los comprimidos con sacarosa u otros materiales apropiados o incluso pueden tratarse de manera que presenten una actividad prolongada o retardada y que liberen de una manera continua una cantidad predeterminada de principio activo.

25 Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el principio activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el principio activo junto con un edulcorante, un antiséptico, así como un agente que proporciona sabor y un colorante apropiado.

35 Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el principio activo en mezcla con agentes de dispersión o agentes humectantes, o agentes de puesta en suspensión, al igual que con correctores del sabor o edulcorantes.

40 Para una administración rectal, se recurre a supositorios que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para una administración parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o disoluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o agentes humectantes farmacológicamente compatibles.

45 El principio activo puede formularse asimismo en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes aditivos.

50 Los compuestos de la invención pueden utilizarse a dosis comprendidas entre 0,01 mg y 1000 mg al día, administradas en una única dosis una vez al día o administradas en varias dosis a lo largo de todo el día, por ejemplo dos veces al día en dosis iguales. La dosis administrada al día está ventajosamente comprendida entre 5 mg y 500 mg, aún más ventajosamente entre 10 mg y 200 mg. Puede ser necesario utilizar dosis fuera de estos intervalos que apreciará el experto en la materia por sí mismo.

55 En una forma de realización particular, esta composición podrá comprender además por lo menos otro principio activo ventajosamente seleccionado de entre los agentes anticancerígenos.

60 Los agentes anticancerígenos puede incluir de manera no limitativa 6-mercaptopurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, citarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, raltitrexed, irinotecán, topotecán, etopósido, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, mitoxantrona, clometina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfano, carmustina, fotemustina, estreptoizocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, procarbazona, dacarbazina, bleomicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, triptorelina, leuprorelina, goserelina, buserelina, formestano, aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, tamoxifeno, octreotida y lanreotida.

65

La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica que comprende:

- (i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, y
- (ii) por lo menos otro principio activo, en particular útil para el tratamiento del cáncer,

como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o extendida en el tiempo.

A modo de principio activo, puede mencionarse en particular, de manera no limitativa, 6-mercaptopurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, citarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, raltitrexed, irinotecán, topotecán, etopósido, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, mitoxantrona, clometina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfano, carmustina, fotemustina, estreptozocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, procarbazona, dacarbazina, bleomicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, triptorelina, leuprorelina, goserelina, buserelina, formestano, aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, tamoxifeno, octreotida y lanreotida.

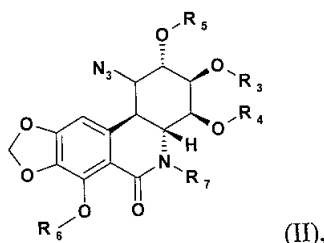
La composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente puede ser útil en particular para el tratamiento del cáncer.

La presente invención se refiere asimismo a la utilización de una composición farmacéutica que comprende:

- (i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, y
- (ii) por lo menos otro principio activo, en particular útil para el tratamiento del cáncer,

como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o extendida en el tiempo, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

La presente invención se refiere asimismo un procedimiento de preparación de un compuesto de la invención, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) se obtiene mediante reacción del compuesto de fórmula (II) siguiente:



para la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son tal como se han definido anteriormente.

Según una primera forma de realización particular, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) comprende las etapas sucesivas siguientes:

- (i) hidrogenólisis de la azida del compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente en una amina libre para proporcionar un compuesto de fórmula (I) para el que R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H,
- (ii) opcionalmente una o varias etapas de sustitución de la amina libre obtenida en la etapa (i) anterior para proporcionar un compuesto de fórmula (I) para el que por lo menos uno de los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no representa el átomo de hidrógeno, y
- (iii) separación del medio de reacción del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (i) o (ii) anterior.

Este procedimiento podrá seguirse por eventuales reacciones complementarias de sustitución y/o de protección/desprotección bien conocidas por el experto en la materia.

La hidrogenólisis se realiza bajo atmósfera de hidrógeno, preferentemente en presencia de paladio sobre carbón. El disolvente de la reacción podrá ser tetrahidrofurano (THF), etanol o una mezcla de los mismos. Preferentemente, se tratará de una mezcla equimolar THF/etanol. Además, esta etapa se realizará ventajosamente a temperatura ambiente.

Las etapas de sustitución de la amina libre, bien conocidas por el experto en la materia, podrán ser en particular:

- una aminación reductora para dar acceso a aminas secundarias y terciarias,

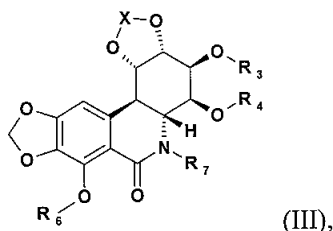
- una reacción con un cloruro de acilo o un anhídrido de ácido para dar acceso a una amida, (cuando  $R_2=C(O)R'$ ,
- 5 - una reacción con un cloruro de sulfonilo para dar acceso a las sulfonamidas (cuando  $R_2=SO_2-R'$ ,
- una reacción con un cloroformiato o con un pirocarbonato (tal como el terc-butil-pirocarbonato) para dar acceso a un carbamato (cuando  $R_2=C(O)OR'$ ), o
- 10 - una reacción con un isocianato para dar acceso a las ureas (cuando  $R_2=C(O)NHR'$ ).

La etapa de separación del medio de reacción podrá realizarse mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia, tales como por ejemplo mediante extracción, evaporación del disolvente o incluso mediante precipitación y filtración.

15 El compuesto así obtenido podrá purificarse entonces si es necesario mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia, tales como mediante recristalización si el compuesto es cristalino, mediante destilación, mediante cromatografía sobre columna en gel de sílice o incluso mediante cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC).

20 La separación del medio de reacción del compuesto (I) así obtenido podrá realizarse mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia tal como se indicó anteriormente. Asimismo, podrá ser necesaria una etapa de purificación del producto obtenido y podrá realizarse mediante técnicas conocidas por el experto en la materia de las que se han mencionado algunos ejemplos anteriormente.

25 El compuesto de fórmula (II), para el que el grupo  $N_3$  está situado al mismo lado del ciclo que el grupo  $OR_3$ , puede obtenerse mediante sustitución nucleófila con una azida mineral del compuesto de fórmula (III) siguiente:

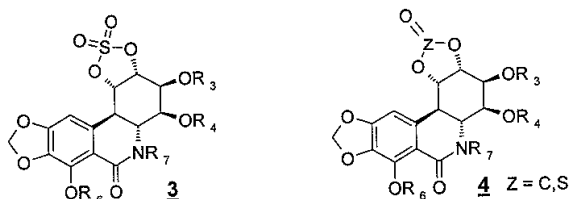


30 para la que  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son tal como se han definido anteriormente y X representa un grupo  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  o  $-CO-$ , y preferentemente un grupo  $-SO_2-$ .

35 Este compuesto de fórmula (II), para el que el grupo  $N_3$  está situado al mismo lado del ciclo que el grupo  $OR_3$  permite así acceder a compuestos de fórmula (Ibis).

Por "azida mineral", se entiende en particular la azida de sodio, de potasio, de litio o incluso de cinc. Preferentemente, se trata de la azida de sodio.

40 La reactividad de los grupos sulfato, sulfito o carbonato cíclico para introducir un sustituyente nucleófilo nitrogenado mediante ataque selectivo de la posición 1 se describe en los artículos siguientes: *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 17538-9, (1988); *Tetrahedron Lett.*, 30, 2623-6, (1989); *Tetrahedron Lett.*, 37, 3219-22, (1996). Se han aplicado las enseñanzas de estos artículos a los compuestos 3 y 4 siguientes.



45 Por tanto, de manera ventajosa, la sustitución nucleófila se realiza en dimetilformamida, preferentemente en caliente, a una temperatura de aproximadamente 80°C.

50 Podrán ser necesarias reacciones complementarias de sustitución, protección y/o desprotección de los grupos hidroxilo y amino, bien conocidas por el experto en la materia.

En particular, puede ser ventajoso proteger los átomos de oxígeno que contienen los radicales  $R_3$  y  $R_4$  en forma de un acetal cíclico, es decir que esos dos oxígenos están conectados por una cadena de fórmula  $-CR_8R_9-$ , con  $R_8$  y  $R_9$  que representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en  $C_1$  a  $C_6$  lineal o ramificado (por ejemplo un metilo) tal como una cadena  $-CMe_2-$ . Esta protección puede obtenerse mediante reacción de los grupos hidroxilo correspondientes libres con la cetona de fórmula  $R_8-CO-R_9$ .

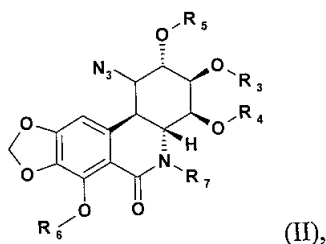
Una vez realizada la sustitución nucleófila con la azida, podrá desprotegerse el acetal cíclico mediante hidrólisis ácida, en particular en presencia de ácido sulfúrico.

Podrán ser necesarias asimismo reacciones complementarias de sustitución, protección y/o desprotección de los grupos hidroxilo y amino, bien conocidas por el experto en la materia, en particular tal como se describió anteriormente.

En el caso de un compuesto de fórmula (II), para el que el grupo  $N_3$  está situado al mismo lado del ciclo que el grupo  $OR_5$ , puede considerarse introducir un átomo de halógeno en la posición C-1 mediante sustitución nucleófila a partir de un compuesto de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente. Una segunda etapa de sustitución nucleófila con una azida mineral del derivado halogenado así obtenido permitirá obtener el compuesto de fórmula (II) deseado.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse según el protocolo descrito en los artículos siguientes: *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 10143-4, (1995); *J. Org. Chem.*, 66, 2583-7, (2001); *J. Org. Chem.*, 72, 2570-82, (2007).

La presente invención se refiere asimismo a un compuesto de fórmula (II) siguiente:

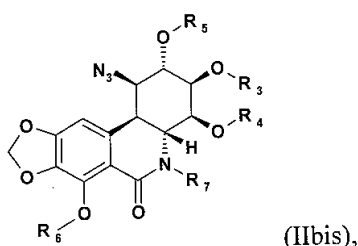


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero o una mezcla de isómeros en cualquier proporción, en particular una mezcla de enantiómeros, y en particular una mezcla racémica,

en la que  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son tal como se han definido anteriormente.

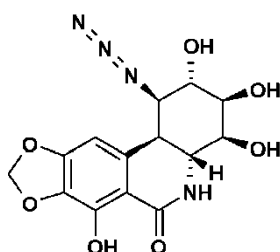
Estos compuestos son en particular útiles como productos intermedios de síntesis, en la síntesis de los compuestos según la invención de fórmula (I).

Según una forma de realización particular, estos compuestos responden a la fórmula (IIbis) siguiente:



para la que  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son tal como se han definido anteriormente.

En particular, se tratará del compuesto 5 de fórmula siguiente:



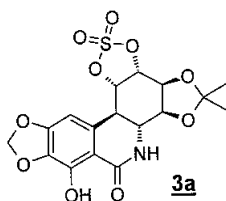
La invención se comprenderá mejor a partir de los ejemplos no limitativos siguientes.

**Abreviaturas:**

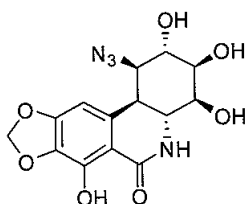
5	CCF	Cromatografía en capa fina
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	equiv.	Equivalente
	ESI	Ionización por electropulverización
10	LCMS	Cromatografía de líquidos acoplada a espectrómetro de masas
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	EM	Espectro de masas

**Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos de la invención**

15 La síntesis del compuesto 3a siguiente, utilizado como producto de partida, se describe en *J. Org. Chem.*, 66, 2583-7, (2001).



20 Compuesto 5: (1R,2S,3S,4S,4aR,11bR)-1-azido-2,3,4,7-tetrahidroxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-6(11bH)-ona

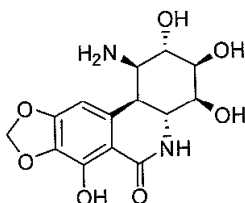


25 Se calienta una mezcla de sulfato 3a (224,0 mg, 0,525 mmol) y de azida de sodio (75,0 mg, 2,2 equiv.) en dimetilformamida (DMF) (4,0 ml) a 80°C durante 7 horas. Se sigue el avance de la reacción mediante LCMS. Se evapora la DMF y se disuelve el residuo obtenido en tetrahidrofurano (THF) (10,0 ml) y se añade una disolución acuosa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 20% (3,0 ml). Se agita la mezcla 16 horas a temperatura ambiente. Entonces se añade sílice (5,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 92/8) para proporcionar la azida 5 (134,0 mg, 72% de rendimiento) en forma de un polvo ligeramente amarillo.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,10 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,09 (d, 1H, J=1,0 Hz), 6,07 (d, 1H, J=1,0 Hz), 5,68 (sa, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,57 (t, 1H, J=3,0 Hz), 4,13 (sa, 1H), 3,86 (sa, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H, J=3,0 Hz, 12,3 Hz)

EM (ESI +) m/z 351 (MH+)

40 Compuesto 6: (1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-1-amino-2,3,4,7-tetrahidroxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-6(11bH)-ona



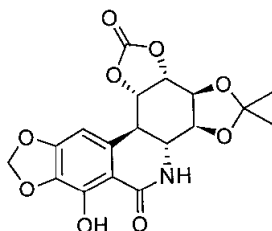
45 Se agita una mezcla de azida 5 (30,0 mg, 0,086 mmol) y de paladio (10% en peso sobre carbón activado, 30,0 mg) en THF (2,0 ml) y etanol (2,0 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (doble globo de caucho)

durante 5 horas, se mantiene la reacción mediante CCF. Se filtra el producto bruto sobre Celite (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9/1), y tras evaporación, se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 90/10 a 80/20) para proporcionar la amina (15,0 mg, 54% de rendimiento) en forma de un polvo blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,10 (sa, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,07 (d, 1H, J=1,0 Hz), 6,05 (d, 1H, J=1,0 Hz), 5,20 (sa, 1H), 4,93 (sa, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,79 (sa, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,59 (sa, 1H), 3,05 (m, 1H)

EM (ESI +) m/z 325 (MH+)

10 Compuesto 7: (3aS,3bS,6aS,6bR,13bR,13cS)-9-hidroxi-5,5-dimetil-3b,6a,6b,7,13b,13c-hexahidrotris[1,3]dioxolo[4,5-a:4',5'-c:4'',5''-j]fenantridina-2,8(3aH)-diona (producto intermedio de síntesis)

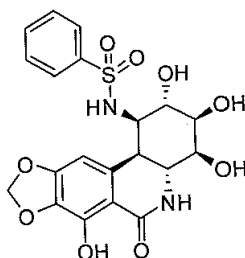


15 Se añaden trifosgeno (32,0 mg, 2,0 equiv.) y después trietilamina (10,0 µl, 1,3 equiv.) a una disolución de "diol" (20 mg, 0,054 mmol), compuesto n.º 8 de la referencia *J. Org. Chem.*, 66, 2583-7, (2001), en una mezcla de tetrahydrofurano (0,5 ml) y de diclorometano (0,5 ml), se agita la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añade agua y se extrae la mezcla con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) para proporcionar el carbonato 7 (2,0 mg) en forma de un aceite naranja.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,19 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 6,50(s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,23 (t, 1H, J=9,1 Hz), 4,87 (t, 1H, J=8,4 Hz), 4,61 (t, 1H, J=7,7 Hz), 4,48 (t, 1H, J=7,7 Hz), 3,67 (dd, 1H, J=7,7 Hz, J=14,5 Hz), 3,44 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

25 EM (ESI +) m/z 392 (MH+).

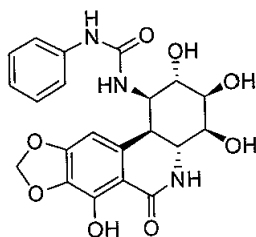
30 Compuesto 8: N-((1R,2S,3S,4S,4aR,11bR)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6, 11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)bencenosulfonamida



35 Se agita una mezcla de azida 5 (9,0 mg, 0,026 mmol) y de paladio (10% en peso sobre carbón activado, 10,0 mg) en THF (1,0 ml) y etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (doble globo de caucho) durante 16 horas, se mantiene la reacción mediante CCF. Entonces se añaden trietilamina (8,0 µl, 2,0 equiv.) seguida de cloruro de benzenosulfonilo (5,0 µl, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 98/2 a 90/10) para conducir a la sulfonamida 8 (9,0 mg, 66% de rendimiento) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

40 EM (ESI +) m/z 465 (MH+).

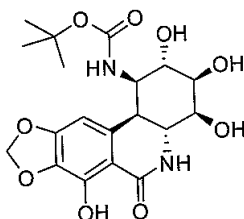
Compuesto 9: 1-fenil-3-((1R,2S,3S,4S,4aR,11bR)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)urea



5 Se agita una mezcla de azida 5 (9,0 mg, 0,026 mmol) y de paladio (10% en peso sobre carbón activado, 10,0 mg) en THF (1,0 ml) y etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (doble globo de caucho) durante 16 horas, se mantiene la reacción mediante CCF. Entonces se añaden trietilamina (5,0  $\mu$ l, 2,0 equiv.) seguida de isocianato de fenilo (5,0  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. Tras 2 horas, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 98/2 a 85/15) para conducir a la fenilurea 9 en forma de un sólido ligeramente amarillo (4,6 mg, 41% de rendimiento).

EM (ESI +) m/z 444 (MH+).

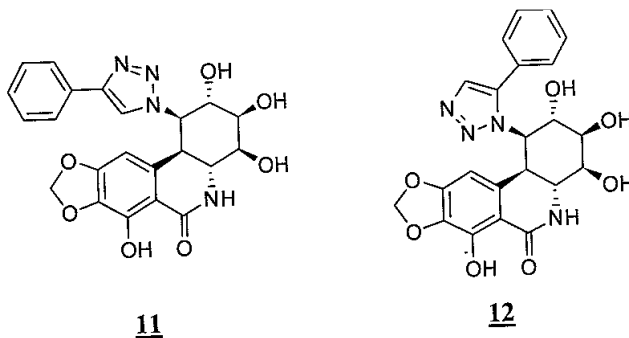
15 Compuesto 10: terc-butil-(1R,2S,3S,4S,4aR,11bR)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-ilcarbamato



20 Se agita una mezcla de azida 5 (9,0 mg, 0,026 mmol) y de paladio (10% en peso sobre carbón activado, 10,0 mg) en THF (1,0 ml) y etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (doble globo de caucho) durante 16 horas, se mantiene la reacción mediante CCF. Entonces se añaden trietilamina (17,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de carbonato de di-terc-butilo (19,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) a temperatura ambiente. Tras 5 horas, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MEOH de 98/2 a 90/10) para proporcionar el terc-butilcarbamato 10 en forma de un sólido ligeramente amarillo (6,4 mg, 58% de rendimiento).

EM (ESI +) m/z 425 (MH+).

30 Compuestos 11 y 12: (1R,2S,3S,4S,4aR,11bR)-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-6(11bH)-ona (11) y (1R,2S,3S,4S,4aR,11bR)-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-6(11bH)-ona (12)



35 Se calienta una mezcla de azida 5 (20,0 mg, 0,057 mmol), de fenilacetileno (0,6 ml) y de metanol (2 gotas) a 100°C durante 7 horas. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 98/2 a 90/10) para conducir a

una mezcla de producto de partida y de los dos triazoles isómeros esperados 11 y 12. Se purifica esta mezcla mediante HPLC (Xterra 10x150, 5  $\mu$ m; H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN de 75/25 a 65/45) durante 10 minutos a 5 ml/min, para proporcionar los dos triazoles.

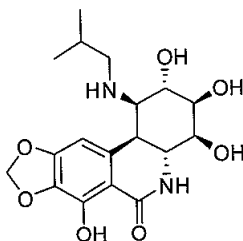
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) isómero 11 (mayoritario): 13,22 (sa, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,82 (d, 2H, J=7,5 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,39 (t, 2H, J=7,5 Hz), 7,28 (t, 1H, J=7,5 Hz), 6,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,26 (sa, 1H), 4,86 (sa, 1H), 4,59 (dd, 1H, J=9,7 Hz, 13,7 Hz), 4,24 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,70 (dd, 1H, J=4,8 Hz, 13,7 Hz).

EM (ESI +) m/z 453 (MH+).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) isómero 12 (minoritario): 13,24 (sa, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (m, 6H), 5,98 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,86 (dd, 1H, J=9,7 Hz, 13,0 Hz), 3,97 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H, J=3,0 Hz, 9,9 Hz), 3,74 (m, 1H), 3,68 (dd, 1H, J=4,5 Hz, 13,0 Hz).

15 EM (ESI +) m/z 475 (MNa+).

Compuesto 13: 1-isobutilamino-trans-dihidronarciclasina



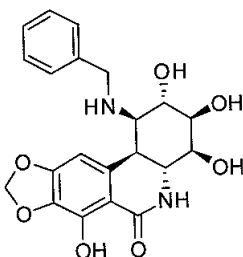
20 Se agita una mezcla de amina 6 (10,0 mg, 0,031 mmol), de isobutiraldehído (10,0  $\mu$ l, 3,5 equiv.) y de cianoborohidruro de sodio (11,0 mg, 6,0 equiv.) en THF (2,0 ml) que contiene tamiz molecular 4 $\text{Å}$  a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vierte la mezcla en una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrae la fase orgánica en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9/1/0,1) para proporcionar la amina 13 (4,6 mg, 39% de rendimiento) en forma de un polvo blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,18 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,76 (sa, 1H), 5,24 (d, 1H, J=3,8 Hz), 4,91 (d, 1H, J=6,6 Hz), 4,10 (m, 1H), 3,79 (sa, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,22 (sa, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,57 (h, 1H, J=6,6 Hz), 0,82 (dd, 6H, J=1,6 Hz, 6,6 Hz).

30 EM (ESI +) m/z 381 (MH+).

Compuesto 14: (1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-1-(bencilamino)-2,3,4,7-tetrahidroxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-6(11bH)-ona

35



40 Se agita una mezcla de amina 6 (57,0 mg, 0,176 mmol), de benzaldehído (35,0  $\mu$ l, 2,0 equiv.) y de cianoborohidruro de sodio (34,0 mg, 3,0 equiv.) en THF (10,0 ml) que contiene tamiz molecular 4 $\text{Å}$  a temperatura ambiente durante 48 horas. Se vierte la mezcla en una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrae la fase orgánica en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9/1/0,1) para proporcionar la amina 14 (37,0 mg, 50% de rendimiento) en forma de un polvo blanco.

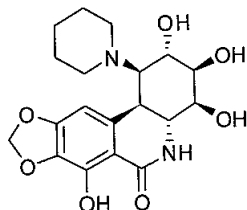
45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,17 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 6,07 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,71 (sa, 1H), 5,26 (sa, 1H, J=3,8 Hz), 4,95 (sa, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,13 (m, 1H).



EM (ESI +) m/z 415 (MH+).

Compuesto 15: (1R,2S,3S,4S,4aR,11bR)-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(piperidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-]fenantridin-6(11bH)-ona

5



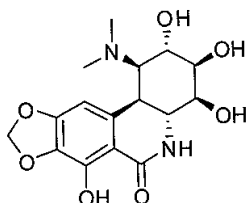
Se agita una mezcla de amina 6 (30,0 mg, 0,09 mmol), de glutaraldehído (185,0  $\mu$ l, acuoso al 25%, 5,0 equiv.) y de cianoborohidruro de sodio (58,0 mg, 10,0 equiv.) en metanol (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vierte la mezcla en una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrae la fase orgánica en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  9/1/0,1) para proporcionar la amina 15 (17,0 mg, 48% de rendimiento) en forma de un polvo blanco.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO): 13,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,13 (sa, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,45 (sa, 1H), 4,88 (sa, 1H, J=3,8 Hz), 4,28 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,57 (m, 4H), 1,41 (m, 6H).

EM (ESI +) m/z 393 (MH+).

20

Compuesto 16: (1R,2S,3S,4S,4aR,11bR)-1-(dimetilamino)-2,3,4,7-tetrahidroxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-]fenantridin-6(11bH)-ona



Se agita una mezcla de amina 6 (5,0 mg, 0,0154 mmol), de formaldehído (10,0  $\mu$ l, acuoso al 25%, 8,0 equiv.) y de cianoborohidruro de sodio (9,0 mg, 10,0 equiv.) en metanol (0,5 ml) y ácido acético (50,0  $\mu$ l) a temperatura ambiente durante 5 horas. Se vierte la mezcla en una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrae la fase orgánica en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  9/1/0,5) para proporcionar la amina 16 (3,0 mg) en forma de un polvo blanco.

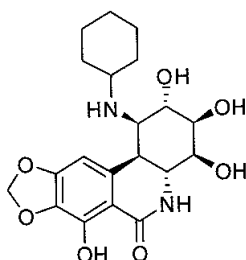
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO): 13,43 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,89 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,26 (s, 6H).

35

EM (ESI +) m/z 353 (MH+).

Compuesto 17: (1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-1-(ciclohexilamino)-2,3,4,7-tetrahidroxi-1,2,3,4,4a,5-hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-]fenantridin-6(11bH)-ona

40



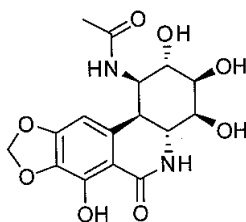
Se agita una mezcla de amina 6 (20,0 mg, 0,0617 mmol), de ciclohexanona (31,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) y de

cianoborohidruro de sodio (38,8 mg, 10,0 equiv.) en metanol (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vierte la mezcla en una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrae la fase orgánica en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0,5) para proporcionar la amina 17 (13,0 mg) en forma de un polvo ligeramente amarillo.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO): 13,22 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,67 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,87 (m, 1H).

EM (ESI +) m/z 407 (MH+).

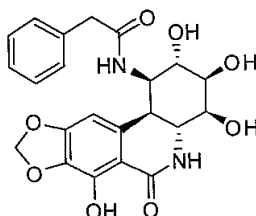
Compuesto 18: N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]fenantridin-1-il)acetamida



Se añaden trietilamina (42,0  $\mu\text{l}$ , 5,0 equiv.) seguida de anhídrido acético (12,0  $\mu\text{l}$ , 2,0 equiv.) a una disolución de amina 6 (20,0 mg, 0,06 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 98/2 a 90/10) para conducir a la amida 18 en forma de un polvo ligeramente amarillo (8,0 mg, 29% de rendimiento).

EM (ESI +) m/z 367 (MH+).

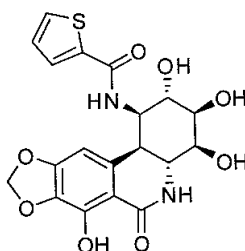
Compuesto 19: 2-fenil-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]fenantridin-1-il)acetamida



Se añaden trietilamina (42,0  $\mu\text{l}$ , 5,0 equiv.) seguida de cloruro de fenilacetilo (16,0  $\mu\text{l}$ , 2,0 equiv.) a una disolución de amina 6 en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 98/2 a 90/10) para conducir a la amida 19 en forma de un polvo ligeramente amarillo (13,0 mg, 47% de rendimiento).

EM (ESI +) m/z 443 (MH+).

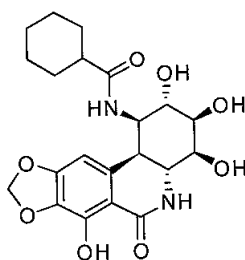
Compuesto 20: N-((1R,2S,3S,4S,4aR,11bR)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]fenantridin-1-il)tiofeno-2-carboxamida



Se añaden trietilamina (42,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de ácido del carboxilato de 2-tiéfeno (13,0  $\mu$ l, 2,0 equiv.) a una disolución de amina 6 (20,0 mg, 0,06 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 98/2 a 90/10) para conducir a la amida 20 en forma de un polvo ligeramente amarillo (14,0 mg, 52% de rendimiento).

EM (ESI +) m/z 435 (MH+).

Compuesto 21: N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6, 11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-*i*]fenantridin-1-il)ciclohexanocarboxamida

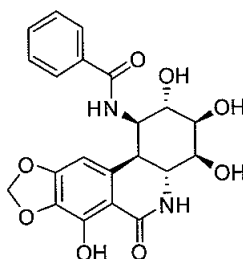


Se agita una mezcla de azida 5 (20,0 mg, 0,057 mmol) y de paladio (10% en peso sobre carbón activado, 20,0 mg) en THF (2,0 ml) y etanol (2,0 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (doble globo de caucho) durante 16 horas, se mantiene la reacción mediante CCF. Entonces se añaden trietilamina (17,0  $\mu$ l, 2,0 equiv.) seguida de cloruro del ácido ciclohexanoico (11,5  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. Tras 5 horas, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 98/2 a 90/10) para proporcionar la ciclohexilamida 21 en forma de un sólido ligeramente amarillo (12,0 mg, 48% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,13 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,46 (sa, 1H), 5,36 (sa, 1H), 5,24 (sa, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,88-3,60 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,59 (m, 5H), 1,19 (m, 5H).

EM (ESI +) m/z 435 (MH+).

Compuesto 22: N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6, 11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-*i*]fenantridin-1-il)benzamida

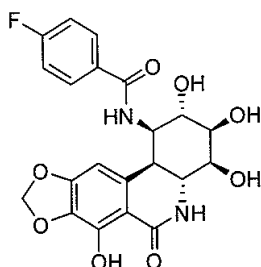


Se agita una mezcla de azida 5 (36,0 mg, 0,10 mmol) y de paladio (10% en peso sobre carbón activado, 10,0 mg) en THF (1,0 ml) y etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (doble globo de caucho) durante 16 horas, se mantiene la reacción mediante CCF. Entonces se añaden trietilamina (30,0  $\mu$ l, 2,0 equiv.) seguida de cloruro de benzoilo (14,0  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (3,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 98/2 a 90/10) para conducir a la benzamida 22 en forma de un polvo ligeramente amarillo (24,0 mg, 54% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,16 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J=9,9 Hz), 7,71 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (t, 1H, J=7,5 Hz), 7,45 (t, 2H, J=7,5 Hz), 6,62 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,71 (d, 1H, J=2,7 Hz), 5,65 (d, 1H, J=3,5 Hz), 5,28 (d, 1H, J=5,7 Hz), 4,87 (d, 1H, J=9,9 Hz), 4,01 (dd, 1H, J=9,9 Hz, 13,7 Hz), 3,93 (sa, 1H), 3,86 (m, 2H).

EM (ESI +) m/z 429 (MH+).

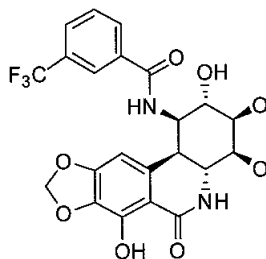
Compuesto 23: 4-fluoro-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)benzamida



5 Se añaden trietilamina (42,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 4-fluorobenzoilo (14,0  $\mu$ l, 2,0 equiv.) a una disolución de amina 6 (20,0 mg, 0,06 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 98/2 a 90/10) para conducir a la amida 23 en forma de un polvo ligeramente amarillo (14,0 mg, 50% de rendimiento).

EM (ESI +) m/z 447 (MH+).

15 Compuesto 24: N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)-3-(trifluorometil)benzamida

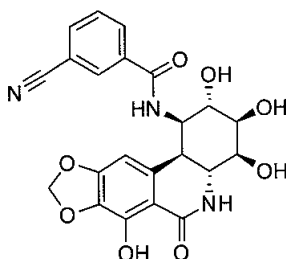


20 Se añaden trietilamina (64,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (10,0  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a una disolución de amina 6 (20,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 24 en forma de un polvo ligeramente amarillo (13,0 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO): 13,17 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,01 (m, 2H), 7,91 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=8,5 Hz, J=7,5 Hz), 7,59 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,64 (sa, 1H), 5,57 (sa, 1H), 5,25 (sa, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H, J=9,5 Hz, J=13,2 Hz), 3,95-3,82 (m, 3H).

EM (ESI +) m/z 497 (MH+).

35 Compuesto 25: 3-ciano-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)benzamida



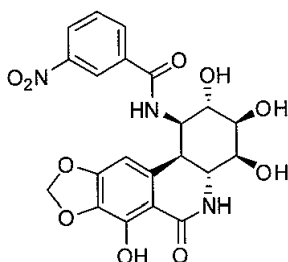
Se añaden trietilamina (64,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 3-cianobenzoilo (10,0  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a una disolución de amina 6 (20,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a

temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 25 en forma de un polvo ligeramente amarillo (11,0 mg).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,18 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,68 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,59 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,64 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H, J=9,7 Hz, J=13,5 Hz), 3,95-3,82 (m, 3H), 2,16 (sa, 6H).

10 EM (ESI +) m/z 454 (MH+).

Compuesto 26: 3-nitro-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4, 4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)benzamida

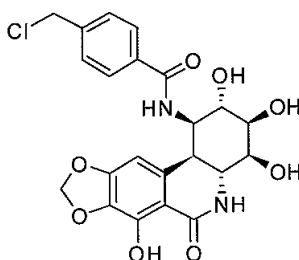


15 Se añaden trietilamina (64,0 µl, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 3-nitrobenzoilo (10,0 µl, 1,5 equiv.) a una disolución de amina 6 (20,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de  
20 reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 26 en forma de un polvo ligeramente amarillo (10,0 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,16 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,20 (d, 1H, J=9,8 Hz), 8,15 (m, 1H), 7,75 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,57 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,64 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,16 (dd, 1H, J=10,0 Hz, J=13,6 Hz), 3,95-3,80 (m, 3H), 3,34 (m, 1H).

EM (ESI +) m/z 474 (MH+).

30 Compuesto 27: 4-(clorometil)-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)benzamida

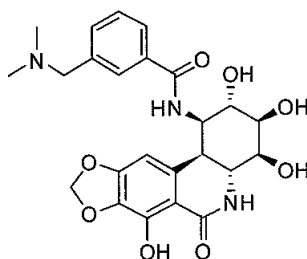


35 Se añaden trietilamina (98,0 µl, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 4-clorometilbenzoilo (32,0 mg, 1,2 equiv.) a una disolución de amina 6 (46,0 mg, 0,142 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (3,0 ml) y de etanol (3,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 27 en forma de un polvo ligeramente  
40 amarillo (50,7 mg).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,15 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J=10,0 Hz), 7,71 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J=8,0 Hz), 6,58 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,64 (m, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,07-3,82 (m, 4H).

EM (ESI +) m/z 477 (MH+).

Compuesto 28: 3-((dimetilamino)metil)-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidro-xi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)benzamida

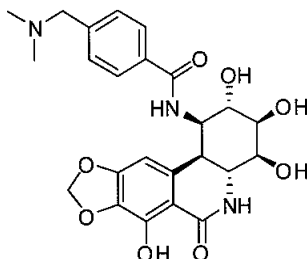


5 Se añaden trietilamina (64,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 3-clorometilbenzoilo (19,7  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a una disolución de amina 6 (30,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade una disolución de dimetilamina (100,0  $\mu$ l, H<sub>2</sub>O al 40%), y se calienta la mezcla a 60°C durante 2 horas. Tras volver a temperatura ambiente, entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 28 en forma de un polvo ligeramente amarillo (30,0 mg, 68% de rendimiento).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,17 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J=10,0 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,46 (d, 1H, J=7,4 Hz), 7,39 (dd, 1H, J=7,9 Hz, J=7,4 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,70 (d, 1H, J=3,7 Hz), 5,65 (d, 1H, J=3,7 Hz), 5,26 (d, 1H, J=5,9 Hz), 4,87 (m, 1H), 4,03-3,82 (m, 4H), 3,46 (sa, 2H), 2,16 (sa, 6H).

EM (ESI +) m/z 486 (MH<sup>+</sup>),

20 Compuesto 29: 4-((dimetilamino)metil)-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidro-xi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)benzamida

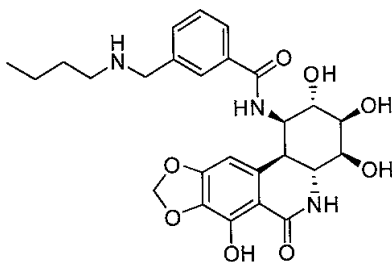


25 Se añaden trietilamina (64,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 4-clorometilbenzoilo (2,0 equiv.) a una disolución de amina 6 (30,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade una disolución de dimetilamina (100,0  $\mu$ l, H<sub>2</sub>O al 40%), y se calienta la mezcla a 60°C durante 2 horas. Tras volver a temperatura ambiente, entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 29 en forma de un polvo ligeramente amarillo (27,0 mg, 61% de rendimiento).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,17 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J=10,0 Hz), 7,73-6,65 (m, 4H), 7,42 (sa, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,70 (d, 1H, J=3,7 Hz), 5,67 (d, 1H, J=3,7 Hz), 5,33 (d, 1H, J=5,9 Hz), 4,86 (m, 1H), 4,04-3,82 (m, 4H), 2,24 (sa, 6H).

EM (ESI +) m/z 486 (MH<sup>+</sup>).

Compuesto 30: 3-((butilamino)metil)-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)benzamida

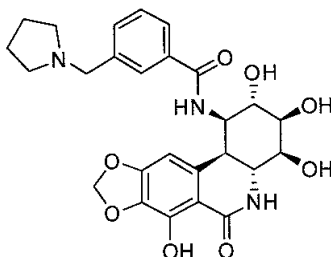


5 Se añaden trietilamina (64,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 3-clorometilbenzoilo (19,7  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a una disolución de amina 6 (30,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade butilamina (100,0  $\mu$ l), y se calienta la mezcla a 60°C durante 18 horas. Tras volver a temperatura ambiente, entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 30 en forma de un polvo ligeramente amarillo (9,0 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,16 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J=9,7 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J=7,3 Hz), 7,50 (d, 1H, J=7,3 Hz), 7,37 (t, 1H, J=7,3 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,0-3,91 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,32 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,85 (t, 2H, J=7,3 Hz).

EM (ESI +) m/z 514 (MH+).

20 Compuesto 31: 3-(pirrolidin-1-ilmetil)-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)benzamida

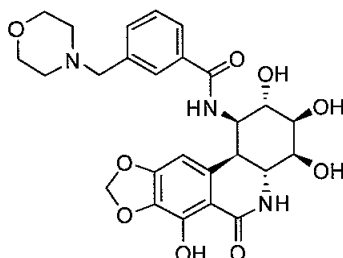


25 Se añaden trietilamina (64,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 3-clorometilbenzoilo (19,7  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a una disolución de amina 6 (30,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade pirrolidina (20,0  $\mu$ l), y se calienta la mezcla a 60°C durante 2 horas. Tras volver a temperatura ambiente, entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 31 en forma de un polvo ligeramente amarillo (6,0 mg).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,16 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J=9,7 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J=7,7 Hz), 7,37 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,71 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,0-3,82 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,41 (m, 4H), 1,69 (m, 4H).

EM (ESI +) m/z 512 (MH+).

Compuesto 32: 3-(morfolinometil)-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]fenantridin-1-il)benzamida

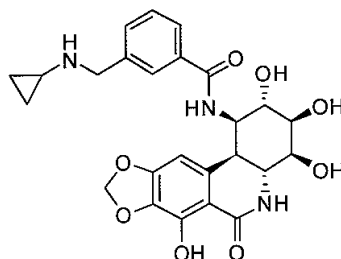


5 Se añaden trietilamina (64,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 3-clorometilbenzoilo (19,7  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a una disolución de amina 6 (30,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade morfolina (100,0  $\mu$ l), y se calienta la mezcla a 60°C durante 18 horas. Tras volver a temperatura ambiente, entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 32 en forma de un polvo ligeramente amarillo (5,0 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J=9,9 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J=7,7 Hz), 7,47 (d, 1H, J=7,3 Hz), 7,39 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,73 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,03-3,83 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,33 (m, 4H).

EM (ESI +) m/z 528 (MH<sup>+</sup>).

20 Compuesto 33: 3-((ciclopropilamino)metil)-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]fenantridin-1-il)benzamida



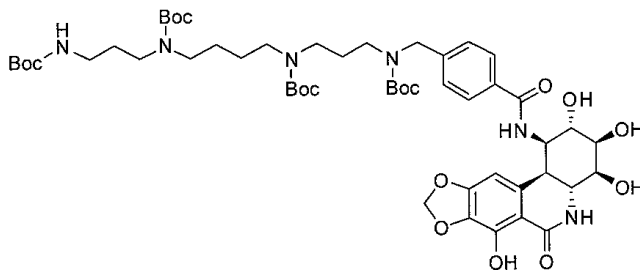
25 Se añaden trietilamina (64,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 3-clorometilbenzoilo (19,7  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a una disolución de amina 6 (30,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade ciclopropilamina (100,0  $\mu$ l), y se calienta la mezcla a 60°C durante 18 horas. Tras volver a temperatura ambiente, entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 33 en forma de un polvo ligeramente amarillo (11,0 mg).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,16 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J=9,9 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,48 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,37 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,69 (d, 1H, J=3,9 Hz), 5,64 (d, 1H, J=3,8 Hz), 5,25 (d, 1H, J=5,7 Hz), 4,88 (m, 1H), 4,0-3,82 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 2,03 (sa, 1H), 0,35 (m, 2H), 0,26 (m, 2H).

EM (ESI +) m/z 498 (MH<sup>+</sup>).



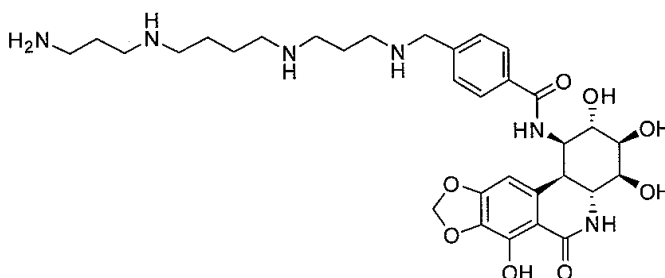
Compuesto 34:



- 5 Se añaden trietilamina (50,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de triBoc-espermina (201,0 mg, 5,0 equiv.), cuya preparación se describe en *Tetrahedron*, 56, 2449-60, (2000), a una disolución de amina 27 (30,0 mg, 0,0798 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente. Tras 5 días, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añaden di-terc-butylcarbonato (170,0  $\mu$ l, 10 equiv.) y trietilamina (110,0  $\mu$ l, 10 equiv.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 98/2) para conducir a la amida 34 en forma de un polvo ligeramente amarillo (39,3 mg).

EM (ESI +) m/z 528 (MH+).

- 15 Compuesto 35: 4-((3-(4-(3-aminopropilamino)butilamino)propilamino)metil)-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-f]fenantridin-1-il)benzamida

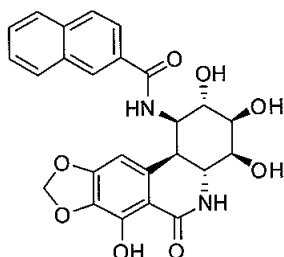


- 20 Se agita una mezcla de amida 34 (37,0 mg, 0,035 mmol) y de ácido clorhídrico (2,0 ml, 5 N en isopropanol) en isopropanol (3,0 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se evapora el residuo hasta sequedad para conducir a la amida 35 (tetraclorhidrato) en forma de un polvo blanco (25,0 mg).

- 25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO): 13,18 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=10,4 Hz), 7,76 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,66 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,02 (dd, 1H, J=9,8 Hz, J=13,4 Hz), 3,94 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,93 (m, 12H), 2,09 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,71 (m, 4H).

EM (ESI +) m/z 643 (MH+).

- 30 Compuesto 36: N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-f]fenantridin-1-il)-2-naftamida



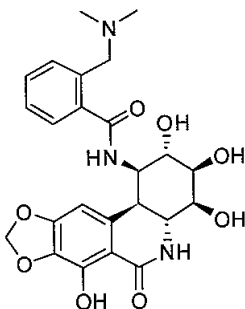
- 35 Se añaden trietilamina (64,0  $\mu$ l, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de naftaloilo (10,0  $\mu$ l, 1,5 equiv.) a una disolución de amina 6 (20,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice

(eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 36 en forma de un polvo ligeramente amarillo (12,0 mg).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,17 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,80 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,79 (sa, 1H) 5,67 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H, J=9,6 Hz, J=13,3 Hz), 3,99-3,84 (m, 3H).

EM (ESI +) m/z 479 (MH+).

10 Compuesto 37: 2-((dimetilamino)metil)-N-((1R,2S,3R,4S,4aR,11bS)-2,3,4,7-tetrahidro-xi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-1-il)benzamida



15 Se añaden trietilamina (64,0 µl, 5,0 equiv.) seguida de cloruro de 2-bromometilbenzoilo (42,0 mg, 2,0 equiv.) a una disolución de amina 6 (30,0 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y de etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la CCF indica una conversión completa. Entonces se añade una disolución de dimetilamina (100,0 µl, H<sub>2</sub>O al 40%), y se calienta la mezcla a 60°C durante 2 horas. Tras volver a temperatura ambiente, entonces se añade sílice (2,0 g) a la mezcla de reacción, se evaporan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MEOH de 95/5 a 80/20) para conducir a la amida 37 en forma de un polvo ligeramente amarillo (19,0 mg, 43 % de rendimiento).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 13,15 (s, 1H), 8,99 (d, 1H, J=9,6 Hz), 7,55 (m, 2H), 7,34 (m, 3 H), 6,46 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,55 (d, 1H, J=3,7 Hz), 5,10 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 3,93-3,76 (m, 4H), 3,25 (d, 1H, J=12,4 Hz), 3,11 (d, 1H, J=12,4 Hz), 1,90 (s, 6H).

25 EM (ESI +) m/z 486 (MH+).

### 30 Ejemplo 2: Actividad citotóxica de los compuestos de la invención

35 Se evaluó la actividad citotóxica de los compuestos preparados según la invención midiendo la inhibición de la proliferación celular de líneas tumorales de origen humano, tales como la línea A549 (pulmón) y la línea HCT 116 (colon). Esta actividad se expresa mediante la CI<sub>50</sub>, concentración de producto sometido a prueba que puede inhibir al 50% la proliferación celular. El procedimiento empleado es la medición mediante luminiscencia de ATP residual tras 72 horas de incubación utilizando el kit "ATPLite<sup>®</sup>" comercializado por Perkin Elmer, tal como se describe en la siguiente publicación: "Measurement of cytotoxicity by ATP - based luminescence assay in primary cell cultures and cell lines". I.A. Cree, P.E. Andreotti, *Toxicology in Vitro*, 11, 553-6, (1997).

40 A título de ejemplo, en la tabla 1 se indican las propiedades citotóxicas de algunos compuestos de la invención evaluados en las líneas A549 y HCT 116, en comparación con narciclasina 1 utilizada como producto de referencia. Los valores de concentración se expresan en nanomolar (nM).

**Tabla 1**

Producto ensayado	CI <sub>50</sub> (nM)	
	A549	HCT116
Narciclasina <u>1</u>	49	22
Compuesto <u>5</u>	68	36
Compuesto <u>6</u>	60	35
Compuesto <u>10</u>	270	32
Compuesto <u>13</u>	24	12
Compuesto <u>14</u>	22	12
Compuesto <u>16</u>	150	81
Compuesto <u>21</u>	46	13

Compuesto <u>22</u>	8,7	4,7
Compuesto <u>28</u>	110	130

Se constata por tanto que los valores en  $Cl_{50}$  de los compuestos de la invención son análogos o superiores a los de la narciclasina.

### 5 Ejemplo 3: Solubilidad de los compuestos de la invención

La tabla 2 siguiente reúne los resultados de medición de la solubilidad de algunos compuestos de la invención en comparación con la narciclasina 1 utilizada como producto de referencia. Estos resultados se expresan en concentración de compuesto sometido a prueba según dos números: en molaridad ( $\mu\text{M}$ ) y en masa por unidad de volumen ( $\mu\text{g/ml}$ ). El disolvente utilizado está constituido por una disolución tamponada a  $\text{pH}=7,2$  "Dulbecco's Phosphate Buffered Saline" ("Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco") (D-PBS 1X), comercializada por Gibco (referencia 14190).

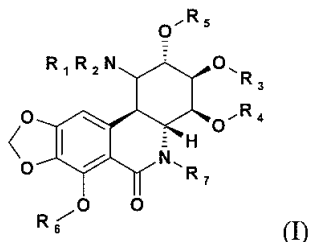
15 **Tabla 2**

Producto ensayado	Solubilidad Tampón D-PBS 1X ( $\text{pH}=7,2$ )	
	$\mu\text{M}$	$\mu\text{g/ml}$
Narciclasina <u>1</u>	401	131
Compuesto <u>6</u>	1340	508
Clorhidrato del compuesto <u>6</u>	3870	1250
Compuesto <u>22</u>	867	393

De manera general, los compuestos de la invención son más solubles que la narciclasina 1, incluso mucho más solubles cuando comprenden una función salificable y por tanto pueden obtenerse en forma de sales. Por tanto, en las mismas condiciones, el compuesto 6 aislado en forma de clorhidrato es soluble a  $1250 \mu\text{g/ml}$ , es decir próximo a un factor 10 con respecto a la narciclasina.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (I) siguiente:



5

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero o una mezcla de isómeros en todas las proporciones, en particular una mezcla de enantiómeros, y en particular una mezcla racémica,

10 en la que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>,
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un ciclo hidrocarbonado saturado o insaturado de 5 o 6 eslabones, un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, arilalquilo, C(O)R', SO<sub>2</sub>-R', C(O)OR', o C(O)NHR', en los que R' representa un ciclo hidrocarbonado saturado o insaturado de 5 o 6 eslabones, un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo o heretoarilo, y
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan un átomo de hidrógeno,

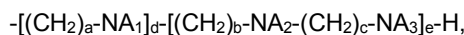
20

en el que:

- un grupo arilo sustituido opcionalmente es un grupo fenilo o nafilo, preferentemente un grupo fenilo, sustituido opcionalmente por uno o varios grupos seleccionados de entre: un átomo de halógeno, una poliamina sustituida opcionalmente, un alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un haloalquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OA<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>A<sub>4</sub>, -NA<sub>5</sub>A<sub>6</sub> y -(alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)-NA<sub>5</sub>A<sub>6</sub> con: A<sub>4</sub> que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, A<sub>5</sub> y A<sub>6</sub> que representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un ciclo hidrocarbonado saturado o insaturado de 3 a 7 eslabones, o A<sub>5</sub> y A<sub>6</sub> que forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno portador de los mismos, un heterociclo de 3 a 7 eslabones, saturado o insaturado, que puede comprender 1 a 3 heteroátomos adicionales, y sustituido opcionalmente con un grupo alquilo lineal o ramificado en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y una poliamina sustituida opcionalmente que presenta la fórmula:

25

30



35

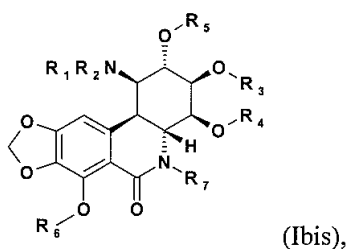
con a, b y c que representan, independientemente entre sí, un número entero comprendido entre 1 y 5; d y e que representan cada uno 0 o 1; y A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub>, diferentes o preferentemente idénticos, que representan un átomo de hidrógeno o un grupo protector de N seleccionado de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO-alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -CO<sub>2</sub>-alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

40

- un grupo heteroarilo es un grupo furilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo o indilo, y
- un grupo arilalquilo es un grupo bencilo.

45

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que responde a la fórmula (Ibis) siguiente

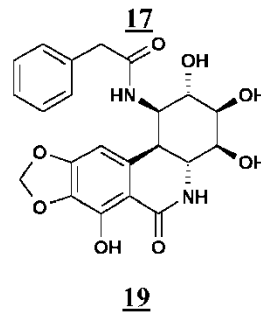
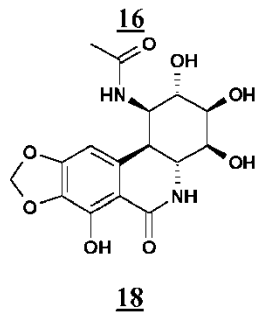
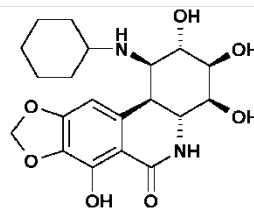
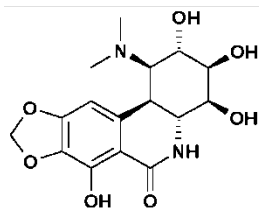
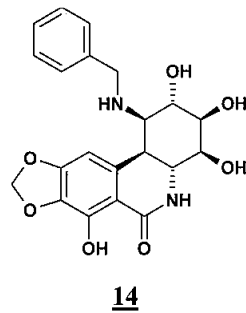
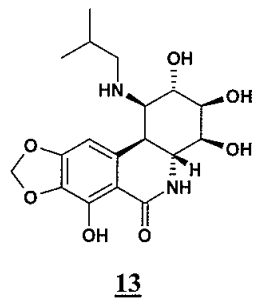
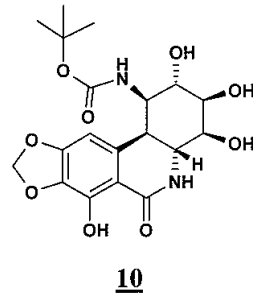
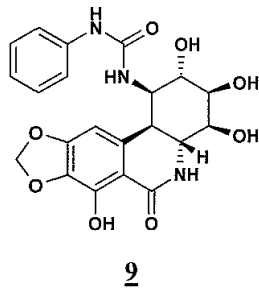
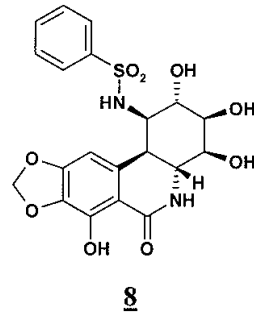
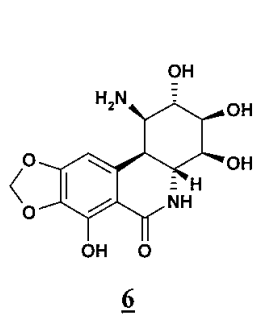


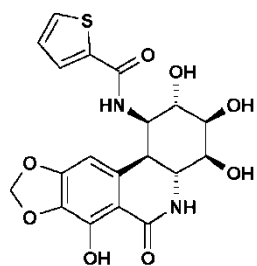
(Ibis),

para la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son tal como se han definido en la reivindicación 1.

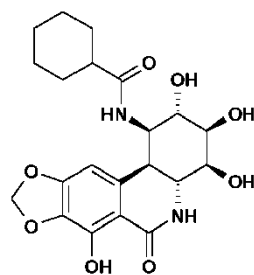
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que R<sub>2</sub> representa un grupo -C(O)R' con R' que representa un grupo arilo sustituido opcionalmente y R<sub>1</sub> es como se ha definido en la reivindicación 1 y representa ventajosamente un átomo de hidrógeno.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que se selecciona de entre los compuestos siguientes:

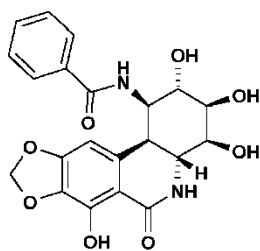




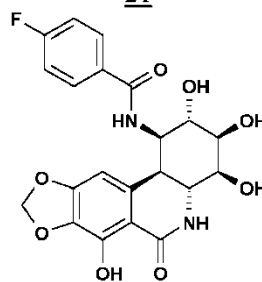
20



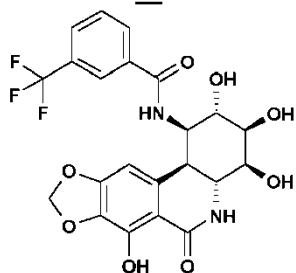
21



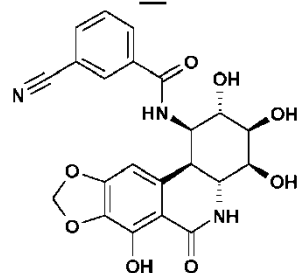
22



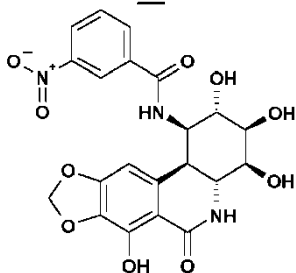
23



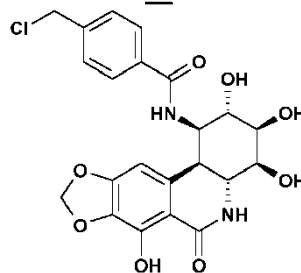
24



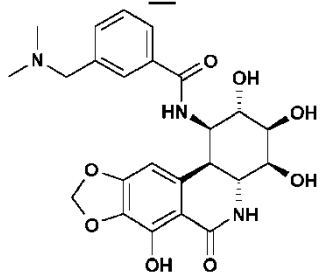
25



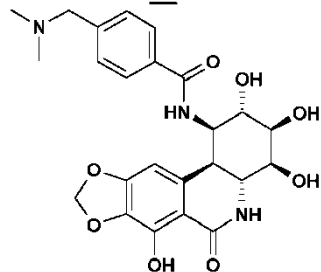
26



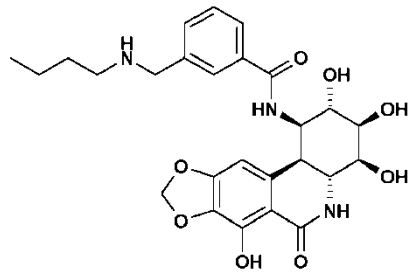
27



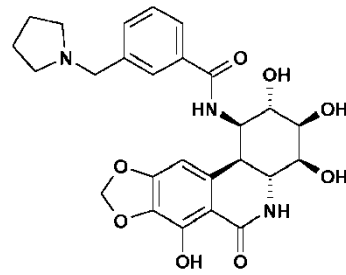
28



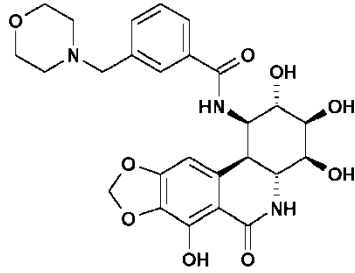
29



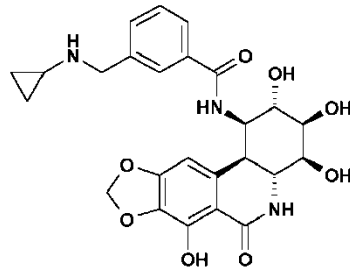
30



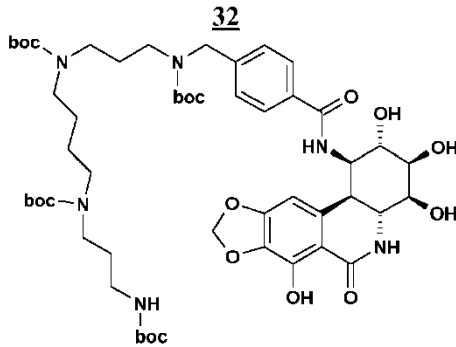
31



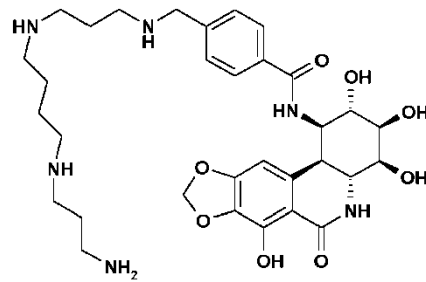
32



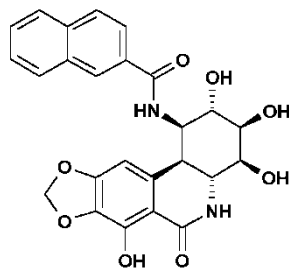
33



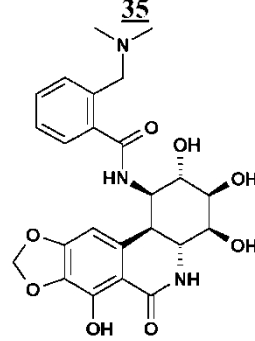
34



35



36



37

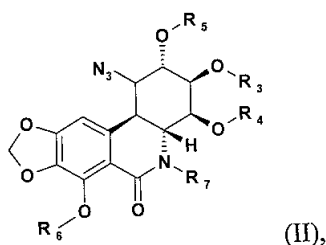
- 5 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización como un medicamento.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en el tratamiento del cáncer.
7. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada por que comprende además por lo menos otro principio activo.
- 15 9. Composición farmacéutica que comprende:
- por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y
  - por lo menos otro principio activo,

como productos de combinación para una utilización simultánea, una utilización separada o una utilización extendida en el tiempo.

5 10. Composición según la reivindicación 8 o composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada por que el(los) principio(s) activo(s) se selecciona(n) de entre los agentes anticancerígenos tales como 6-  
 10 mercaptopurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, citarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, raltitrexed, irinotecán, topotecán, etopósido, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, mitoxantrona, clometina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfano, carmustina, fotemustina, estreptozocina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, procarbazona, dacarbazina, bleomicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, triptorelina, leuprorelina, goserelina, buserelina, formestano, aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, tamoxifeno, octreotida y lanreotida.

15 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, para su utilización como medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

12. Procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) se obtiene mediante la reacción del compuesto de la fórmula (II) siguiente:



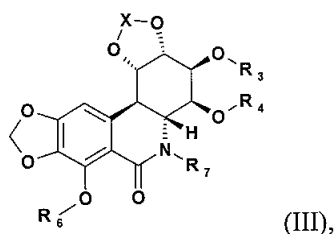
20

para la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son tal como se han definido en la reivindicación 1.

25 13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- a. hidrogenolizar la azida del compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido en la reivindicación 12 en amina libre para proporcionar un compuesto de fórmula (I) para el que R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>=H,
- b. opcionalmente una o varias etapas de sustituir la amina libre obtenida en la etapa (i) anterior para proporcionar un compuesto de fórmula (I) para el que por lo menos uno de los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no representa un átomo de hidrógeno, y
- c. separar del medio de reacción el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (i) o (ii) anterior.

35 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado por que el compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido en la reivindicación 12, para el que el grupo N<sub>3</sub> está situado sobre el mismo lado del ciclo que el grupo OR<sub>3</sub>, se obtiene mediante la sustitución nucleófila con una azida mineral del compuesto de fórmula (III) siguiente:

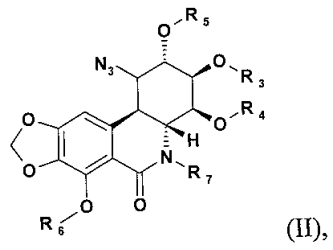


40

para la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son tal como se han definido en la reivindicación 1 y X representa un grupo -SO-, -SO<sub>2</sub>- o -CO-, y preferentemente un grupo -SO<sub>2</sub>-.

45 15. Compuesto de fórmula (II) siguiente:





o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero o una mezcla de isómeros en todas las proporciones, en particular una mezcla de enantiómeros, y en particular una mezcla racémica,

5

en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son tal como se han definido en la reivindicación 1.

16. Compuesto según la reivindicación 15, caracterizado por que responde a la fórmula siguiente:

