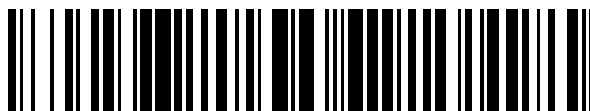


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 628**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2015 PCT/US2015/030046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15172123**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2015 E 15790016 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 3140305**

54 Título: **Composiciones novedosas, usos y métodos de su preparación**

30 Prioridad:

09.05.2014 US 201461991282 P

15.09.2014 US 201462050202 P

23.09.2014 US 201462054054 P

04.03.2015 US 201562128208 P

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

29.08.2018

73 Titular/es:

PIMERA, INC. (100.0%)

3210 Merryfield Row

San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es:

HADDACH, MUSTAPHA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 679 628 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

Composiciones novedosas, usos y métodos de su preparación

Descripción

5 La presente invención proporciona compuestos novedosos y composición farmacéutica de los mismos que puede inhibir la proliferación celular y/o inducir la apoptosis celular. La presente invención también proporciona métodos de preparación de tales compuestos y composiciones, y métodos de preparación y uso de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La hipertrofia del nucléolo, el sitio celular para la biogénesis de ribosomas, se ha asociado a transformación maligna durante más de cien años. El ribosoma es un complejo de ARN-proteína que es responsable de la síntesis de proteínas (traducción) en la célula. La carcinogénesis, con la regulación por incremento asociada de velocidades de crecimiento y proliferación, requiere un aumento significativo en la velocidad de traducción y, por tanto, necesita un aumento en el contenido de ribosoma celular. La biogénesis de ribosomas es un proceso altamente complejo que consume energía en el que la síntesis de ARN pre-ribosomal por polimerasa I de ARN (Pol I) sirve de etapa limitante de la velocidad.

15 No sorprendentemente, la transcripción de Pol I en células normales está fuertemente controlada, mediante la acción de múltiples proteínas supresoras de tumor (incluyendo p53, pRB y PTEN) que sirven de inhibidores. La pérdida de tal control debido a mutaciones en los genes supresores de tumor o la activación de ciertas vías oncogénicas, tales como cMyc y PI3K/Ak/mTOR, produce la hiperactivación de la transcripción de Pol I que es comúnmente encontrada en tumor maligno.

20 Además de cáncer, la hiperactivación de la transcripción de Pol I se ha asociado a mal pronóstico en esclerosis múltiple y se ha mostrado que desempeña una función en los ciclos de infección de ciertos virus patológicos, que incluyen citomegalovirus, virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C. Por tanto, agentes que alteran selectivamente la transcripción de Pol I son conceptualmente atractivos como terapéuticos antineoplásicos, antiinflamatorios y antivirales. El documento WO2009/046383 proporciona compuestos de quinolina que pueden
25 inhibir la proliferación celular y/o inducir la apoptosis celular. Hranjec M et al. (European Journal of Medicinal Chemistry, Vol 45, N.º 6, 1 de junio de 2010, 2405-2417) desvela compuestos de bencimidazol benzo-condensados que se dice que tienen actividad antiproliferativa sobre líneas celulares tumorales.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 En el presente documento se proporciona compuestos novedosos según la reivindicación 1, un método *in vitro* de inhibición de la proliferación celular según la reivindicación 5 y los compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer según la reivindicación 7. En realizaciones específicas, el compuesto inhibe la biogénesis de ribosomas inhibiendo la transcripción de POL1 y la enfermedad o afección es susceptible a tratamiento o prevención por la inhibición de la transcripción de POL1.

35 En un aspecto, en el presente documento se describe el tratamiento de cáncer en un mamífero y comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, al mamífero en necesidad del mismo. Los compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en un mamífero; tales tratamientos pueden comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, al mamífero en necesidad del mismo.

40 Los compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir un trastorno proliferativo en un mamífero; tales tratamientos puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, al mamífero en necesidad del mismo. Los compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un mamífero; dicho tratamiento puede comprender
45 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, en el que el compuesto inhibe la biogénesis de ribosomas inhibiendo la transcripción de POL1.

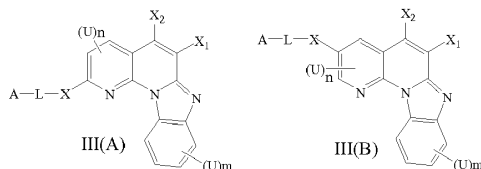
Otros objetos, características y ventajas de los compuestos, el método *in vitro* y los compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer, descritos en el presente documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se administran a modo de ilustración solo, ya que diversos cambios y modificaciones
50 dentro del alcance de las reivindicaciones serán evidentes para aquellos expertos en la materia a partir de esta descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Compuestos

Los compuestos descritos en el presente documento, que incluye sales farmacéuticamente aceptables, inhiben la biogénesis de ribosomas inhibiendo la transcripción de POL1.

- 5 La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula III(A) o III(B):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

L es un enlace o alquileo C₁-C₁₀.

- 10 A es un grupo heterocicloalquilo o NR₄R₅ donde R₄ y R₅ son independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₈ o heteroalquilo C₂-C₈.

R₄ y R₅ pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más átomos de N o O.

X es NR₆.

R₆ es H o grupo alquilo C₁-C₈.

- 15 En algunas realizaciones, R₆ está unido a R₄ o R₅ para formar un anillo de 3-8 miembros.

X₁ es CONR₂R₃.

X₂ es H.

- 20 (U)_n y (U)_m son independientemente H, halógeno, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, alquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ o heteroalqueno C₂-C₁₀, en los que cada R₇, R₈ y R₉ está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, aril C₇-C₁₂-alquilo o heteroaril C₆-C₁₂-alquilo.

En algunas realizaciones, los grupos R₂ y R₃ en el mismo átomo o en átomos adyacentes se unen para formar un anillo de 3-8 miembros, que opcionalmente contiene uno o más N, O o S.

- 25 X₂ es H y X₁ es CONR₂R₃, en el que R₂ y R₃ están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ y heteroalqueno C₂-C₁₀.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula III(A) o III(B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; un método *in vitro* de inhibición de la proliferación celular que comprende poner en contacto células con un compuesto de fórmula III(A) o III(B); y los compuestos de fórmula III(A) o III(B) para su uso en el tratamiento de cáncer.

- 30 En un aspecto, en el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula III(A) o III(B), o una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración a un mamífero por administración intravenosa, administración subcutánea, administración por vía oral, inhalación, administración nasal, administración dérmica u administración oftálmica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, una suspensión, un gel, una dispersión, una disolución, una emulsión, una pomada, o una loción.

Los compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir una cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, a un mamífero en necesidad del mismo.

- 40 Los compuestos son útiles para tratar o prevenir cáncer, o fibrosis, o combinaciones de los mismos, en un mamífero; dichos tratamientos puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, al mamífero en necesidad del mismo.

En un aspecto, el tratamiento del cáncer descrito en el presente documento es un método de tratamiento o prevención de cáncer en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un

5 compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, al mamífero en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, el cáncer es susceptible a tratamiento con un inhibidor de la transcripción de POL1. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además administrar un segundo agente terapéutico al mamífero, además del compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

10 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en un mamífero; comprendiendo dicho tratamiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, al mamífero en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria es susceptible a tratamiento con un inhibidor de la transcripción de POL1. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además administrar un segundo agente terapéutico al mamífero, además del compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar o prevenir un trastorno proliferativo en un mamífero; comprendiendo dicho tratamiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, al mamífero en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es susceptible a tratamiento con un inhibidor de la transcripción de POL1. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además administrar un segundo agente terapéutico al mamífero, además del compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un mamífero; dicho tratamiento puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, en el que el compuesto inhibe la biogénesis de ribosomas inhibiendo la transcripción de POL1. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además administrar un segundo agente terapéutico al mamífero, además del compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En cualquiera de los tratamientos anteriormente mencionados están realizaciones adicionales en las que la cantidad eficaz del compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: (a) se administra por vía sistémica al mamífero; y/o (b) se administra por vía oral al mamífero; y/o (c) se administra por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) se administra por inhalación; y/o (e) se administra por administración nasal; o y/o (f) se administra por inyección al mamífero; y/o (g) se administra por vía tópica al mamífero; y/o (h) se administra por administración oftálmica; y/o (i) se administra por vía rectal al mamífero; y/o (j) se administra por vía no sistémica o localmente al mamífero.

30 En cualquiera de los tratamientos anteriormente mencionados están realizaciones adicionales que comprenden administraciones únicas de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen realizaciones adicionales en las que el compuesto se administra una vez al día al mamífero o el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante el periodo de un día. En algunas realizaciones, el compuesto se administra en un programa de dosis continuo. En algunas realizaciones, el compuesto se administra en un programa de dosis diario continuo.

35 En cualquiera del tratamiento anteriormente mencionado que implica el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con la transcripción de POL1, están realizaciones adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional, además de la administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En diversas realizaciones, cada agente se administra en cualquier orden, que incluye simultáneamente.

40 En cualquiera de los tratamientos desvelados en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

45 En algunos tratamientos, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran a un ser humano.

En algunos tratamientos, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran por vía oral.

50 Se usan artículos de fabricación, que incluyen material de embalaje, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del material de embalaje, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o sal farmacéuticamente aceptable, tautómeros, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la biogénesis de ribosomas inhibiendo la transcripción de POL1, o se proporcionan para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la transcripción de POL1.

55 En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas, además de solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares.

"Farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos no deseables o interaccionar de una forma perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

- 5 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de un agente terapéuticamente activo que consiste en una forma catiónica del agente terapéuticamente activo en combinación con un anión adecuado, o en realizaciones alternativas, una forma aniónica del agente terapéuticamente activo en combinación con un catión adecuado. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Sales farmacéuticas normalmente son más solubles y más rápidamente solubles en el estómago y los jugos intestinales que las especies no iónicas y así son útiles en formas farmacéuticas sólidas. Además, debido a que su solubilidad es frecuentemente una función del pH, es posible la disolución selectiva en una u otra parte del tubo digestivo y esta capacidad puede manipularse como un aspecto de comportamientos de liberación retardada y sostenida. Por tanto, debido a que la molécula formadora de sal puede estar en equilibrio con una forma neutra, puede ajustarse el paso a través de las membranas biológicas.

En algunas realizaciones, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto descrito en el presente documento con un ácido. En algunas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento (es decir, la forma de base libre) es básico y se hace reaccionar con un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido metafosfórico. Ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido 1-hidroxi-2-naftoico; ácido 2,2-dicloroacético; ácido 2-hidroxietanosulfónico; ácido 2-oxoglutarico; ácido 4-acetamidobenzoico; ácido 4-aminosalicílico; ácido acético; ácido adípico; ácido ascórbico (L); ácido aspártico (L); ácido bencenosulfónico; ácido benzoico; ácido canfórico (+); ácido canfor-10-sulfónico (+); ácido cáprico (ácido decanoico); ácido caproico (ácido hexanoico); ácido caprílico (ácido octanoico); ácido carbónico; ácido cinámico; ácido cítrico; ácido ciclámico; ácido dodecilsulfúrico; ácido etano-1,2-disulfónico; ácido etanosulfónico; ácido fórmico; ácido fumárico; ácido galactárico; ácido gentísico; ácido glucoheptónico (D); ácido glucónico (D); ácido glucurónico (D); ácido glutámico; ácido glutárico; ácido glicerofosfórico; ácido glicólico; ácido hipúrico; ácido isobutírico; ácido láctico (DL); ácido lactobiónico; ácido láurico; ácido maleico; ácido málico (- L); ácido malónico; ácido mandélico (DL); ácido metanosulfónico; ácido naftaleno-1,5-disulfónico; ácido naftaleno-2-sulfónico; ácido nicotínico; ácido oleico; ácido oxálico; ácido palmítico; ácido pamoico; ácido fosfórico; ácido propiónico; ácido piroglutámico (- L); ácido salicílico; ácido sebáico; ácido esteárico; ácido succínico; ácido sulfúrico; ácido tartárico (+ L); ácido tiocianico; ácido toluenosulfónico (*p*); y ácido undecilénico.

En algunas realizaciones, se prepara un compuesto descrito en el presente documento como una sal de cloruro, sal de sulfato, sal de bromuro, sal de mesilato, sal de maleato, sal de citrato o sal de fosfato. En algunas realizaciones, se prepara un compuesto descrito en el presente documento como una sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto descrito en el presente documento con una base. En algunas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento es ácido y se hace reaccionar con una base. En tales situaciones, se sustituye un protón ácido del compuesto descrito en el presente documento con un ión metálico, por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, o un aluminio. En algunos casos, los compuestos descritos en el presente documento se coordinan con una base orgánica, tal como, pero no se limita a, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, meglumina, N-metilglucamina, dicitclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos en el presente documento forman sales con aminoácidos tales como, pero no se limitan a, arginina, lisina, y similares. Bases inorgánicas aceptables usadas para formar sales con los compuestos que incluyen un protón ácido incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato de potasio, hidróxido sódico, hidróxido de litio, y similares. En algunas realizaciones, los compuestos en el presente documento se proporcionan preparados como una sal de sodio, sal de calcio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de meglumina, sal de N-metilglucamina o sal de amonio. En algunas realizaciones, los compuestos en el presente documento se proporcionan preparados como una sal de sodio.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente. En algunas realizaciones, los solvatos contienen o bien cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de compuestos descritos en el presente documento se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento existen opcionalmente en formas no solvatadas, además de solvatadas.

Los métodos y formulaciones descritos en el presente documento incluyen el uso de *N*-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, sitios en los radicales orgánicos (por ejemplo, grupos alquilo, anillos aromáticos) de los compuestos descritos en el presente documento son susceptibles a diversas reacciones metabólicas. La incorporación de sustituyentes apropiados en los radicales orgánicos reducirá, minimizará o eliminará esta vía metabólica. En realizaciones específicas, el sustituyente apropiado para reducir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, a modo de ejemplo solo, un halógeno, deuterio, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo o un grupo deuteroalquilo.

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento se marcan isotópicamente (por ejemplo, con un radioisótopo) o por otros medios, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcas bioluminiscentes o marcas quimioluminiscentes.

Los compuestos descritos en el presente documento incluyen compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a aquellos citados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . En un aspecto, los compuestos isotópicamente marcados descritos en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. En un aspecto, la sustitución con isótopos tales como deuterio proporciona ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o reducidos requisitos de dosificación.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente en cualquiera de la configuración R o S. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diaestereoméricas, enantioméricas, atropisómeros, y epiméricas, además de las mezclas apropiadas de los mismos. Los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento incluyen todos los isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), además de las mezclas apropiadas de los mismos.

Se obtienen estereoisómeros individuales, si se desea, por métodos tales como síntesis estereoselectiva y/o la separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diaestereoisoméricos, separando los diaestereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos descritos en el presente documento. En otra realización, los diaestereómeros se separan por técnicas de separación/resolución basándose en diferencias en la solubilidad. En otras realizaciones, la separación de estereoisómeros se realiza por cromatografía o por la formación de sales diaestereoméricas y separación por recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de los mismos. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. En algunas realizaciones, los estereoisómeros se obtienen por síntesis estereoselectiva.

Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos son frecuentemente útiles debido a que, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Están biodisponibles, por ejemplo, por administración por vía oral mientras que el original no. Además o alternativamente, el profármaco también tiene solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. En algunas realizaciones, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad eficaz en agua. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descrito en el presente documento, que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego es metabólicamente hidrolizado para proporcionar la entidad activa. Un ejemplo adicional de un profármaco es un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido es metabolizado para revelar el resto activo. En ciertas realizaciones, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas realizaciones, un profármaco es enzimáticamente metabolizado por una o más etapas o procesos en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto.

Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ésteres, éteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato y ésteres de sulfonato. Por ejemplo, véanse Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 y Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, p. 113-191; y Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38.

Puede usarse un grupo hidroxilo en los compuestos desvelados en el presente documento para formar un profármaco, en el que el grupo hidroxilo se incorpora en un éster de aciloxialquilo, éster de alcocarboniloxialquilo, éster de alquilo, éster de arilo, éster de fosfato, éster de azúcar, éter, y similares. En algunas realizaciones, un grupo

5 hidroxilo en los compuestos desvelados el presente documento es un profármaco en el que el hidroxilo es entonces metabolizado *in vivo* para proporcionar un grupo ácido carboxílico. En algunas realizaciones, se usa un grupo carboxilo para proporcionar un éster o amida (es decir, el profármaco), que entonces es metabolizado *in vivo* para proporcionar un grupo ácido carboxílico. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como profármacos de éster de alquilo.

En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en el presente documento son un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

10 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser metabolizados tras la administración a un organismo en necesidad de producir un metabolito que luego se usa para producir un efecto deseado, que incluye un efecto terapéutico deseado.

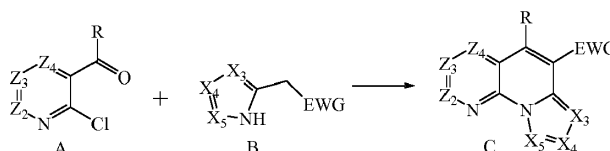
15 Un "metabolito" de un compuesto desvelado en el presente documento es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolizado", como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero no se limitan a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) por los que una sustancia particular es cambiada por un organismo. Así, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidantes y reductoras mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula ácido de glucurónico activado a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrido libre. Se identifican opcionalmente 20 metabolitos de los compuestos desvelados en el presente documento ya sea por administración de compuestos a un hospedador y análisis de muestras de tejido del hospedador, o por incubación de los compuestos con células hepáticas *in vitro* y análisis de los compuestos resultantes.

Síntesis de compuestos

25 Se sintetizan los compuestos descritos en el presente documento (compuestos de fórmula III(A), compuestos de fórmula III(B) y compuestos de referencia) usando técnicas sintéticas estándar o usando métodos conocidos en la materia en combinación con el método descrito en el presente documento.

El método sintético general para preparar los productos intermedios y compuestos descritos en el presente documento se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1 a modo de ejemplo

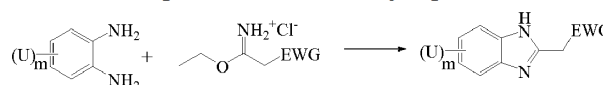


30 Se forman compuestos de fórmula C haciendo reaccionar los compuestos de fórmula A con el compuesto de fórmula B en condiciones de condensación conocidas (véanse, por ejemplo, Eur. J. Org. Chem., 2004, 546-551, J. Org. Chem., 2006, 71, 5440-5447, Synthesis, 2003, 555-559, Eur. J. Org. Chem., 2006, 3767-3770, Org. Lett., 2013, 15, 1854-1857, J. Org. Chem., 2007, 72, 9854-9856, Synlett, 2011, 1723-1726, Org. Lett., 2013, 15, 4564-4567, Eur. J. Org. Chem., 2006, 3767-3770).

35 En ciertos casos, la reacción de compuestos A y compuestos B condujo en una etapa a los compuestos C. En otros casos, se necesitan dos etapas para formar los compuestos C a partir de los compuestos A y B. La primera etapa es la formación de los productos de condensación, seguido de la reacción nucleófila en condiciones apropiadas.

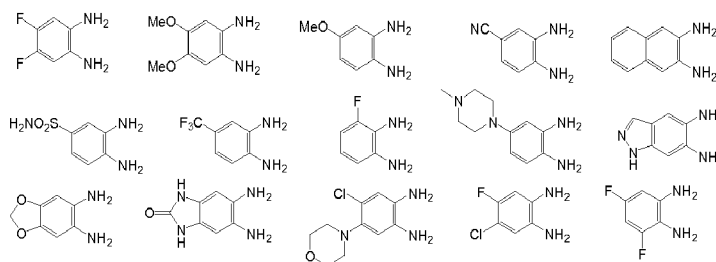
Otro método sintético general para preparar los materiales de partida descritos en el presente documento se muestra en el Esquema 2 a modo de ejemplo.

Esquema 2 a modo de ejemplo



40

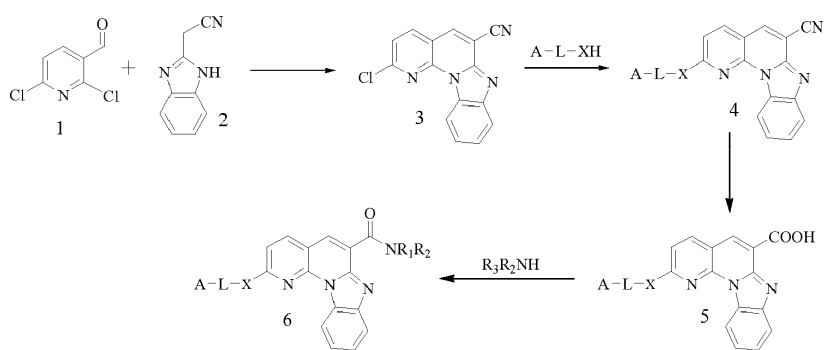
Materiales de partida a modo de ejemplo útiles en el Esquema 2 a modo de ejemplo incluyen:



5 Como se usa en el presente documento, "EWG" se refiere a un grupo aceptor de electrones. Como es entendido en la materia, un grupo aceptor de electrones es un átomo o grupo que atrae la densidad electrónica de átomos vecinos hacia él mismo, normalmente por efectos de resonancia o inductivos.

En algunas realizaciones, la preparación de los compuestos se hace con la secuencia de etapas mostrada en el Esquema 3 a modo de ejemplo.

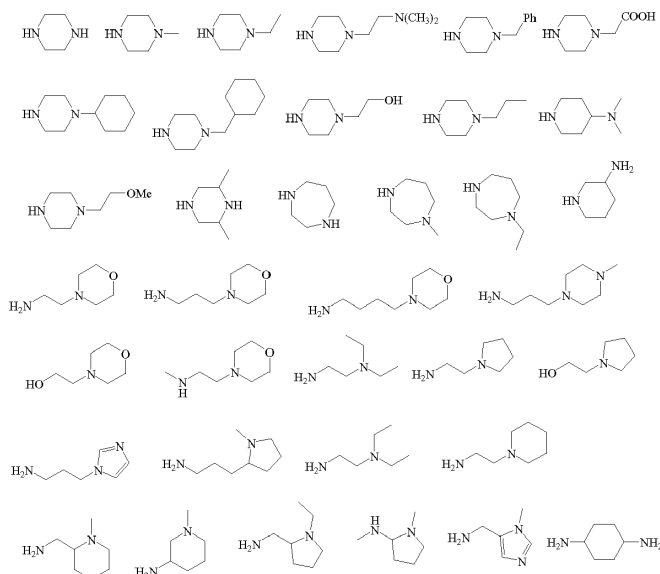
Esquema 3 a modo de ejemplo



10 El compuesto 3 se prepara a partir de la reacción de los reactivos 1 y 2 usando condensación de Knoevenagel. El compuesto 4 se prepara haciendo reaccionar el compuesto 3 con el reactivo A-L-XH. Es conocida en la técnica formación del compuesto 5 a partir del compuesto 4. El compuesto 6 se prepara por la reacción de acoplamiento del ácido 5 y aminas.

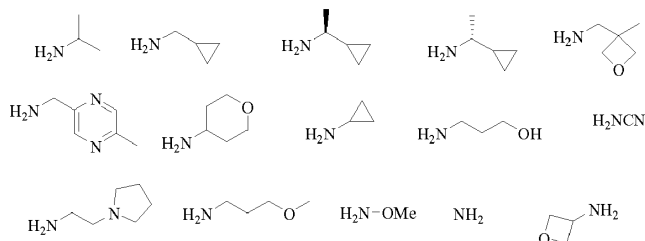
15 Ejemplos específicos no limitantes de A-L-XH en los compuestos descritos en el presente documento se ilustran en la Figura 1.

Figura 1



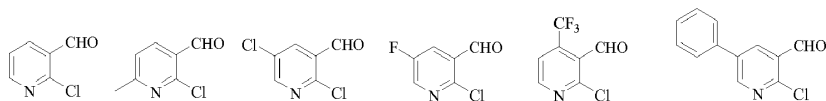
Ejemplos específicos no limitantes de R_3R_2NH en los compuestos descritos en el presente documento se ilustran en la Figura 2.

Figura 2



La Figura 3 proporciona ejemplos representativos no limitantes de cloropiridincarboxaldehído sustituido.

Figura 3



5

Otros compuestos específicos (compuestos de fórmula III(A) o fórmula III(B) o compuestos de referencia) preparados por los métodos descritos en el presente documento incluyen:

- Metilamida de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 10 Hidroxiamida de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Hidroxiamida de ácido 2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Hidroxiamida de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metoxi-amida de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metoxi-amida de ácido 2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 15 Metoxi-amida de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-(3-amino-piperidin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-(3-amino-piperidin-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-(3-amino-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 20 Metilamida de ácido 4-[2-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilamino]-2-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-[2-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etilamino]-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 4-[2-(3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-etilamino]-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
- 2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
- 2-Metil-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
- 25 4-(4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
- 4-(4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
- 4-[1,4]Diazepan-1-il-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
- Metilamida de ácido 4-[1,4]diazepan-1-il-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-[1,4]diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 30 [4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il]-morfolin-4-il-metanona

- (2-Hidroxietil)-amida de ácido 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- (2-Metoxietil)-amida de ácido 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- (2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 5 (2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2-metil-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- (2-Metoxi-etil)-amida de ácido 2-metil-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- (2-Metoxi-etil)-amida de ácido 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Oxetan-3-ilamida de ácido 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 10 (Piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 10-cloro-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 9-cloro-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-9,10-dimetil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 15 Metilamida de ácido 4-(2-dietilamino-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-[(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-(2-imidazol-1-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Isopropilamida de ácido 4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 20 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-[1,3,4]oxadiazol-2-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno
- 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno
- 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor
- 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(1H-tetrazol-5-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor
- 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-oxazol-2-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor
- 25 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-6-oxazol-2-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor
- 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-6-[1,3,4]oxadiazol-2-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor
- 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor
- 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno
- Metilamida de ácido 3-fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 30 Isopropilamida de ácido 3-fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 3-fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 3-fluoro-2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 3-fluoro-2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 35 Metilamida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Isopropilamida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Ciclopropilamida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

- (2-Metoxi-etil)-amida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Etilamida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Etilamida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 5 Metilamida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Ciclopropilamida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- (2-Metoxi-etil)-amida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- (2-Metoxi-etil)-amida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 10 Metilamida de ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 2-[1,4]diazepan-1-il-4-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 2-[1,4]diazepan-1-il-4-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 2-[1,4]diazepan-1-il-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 2-[1,4]diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 15 Metilamida de ácido 2-(4-etil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 2-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Etilamida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- (Piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- (2-Imidazol-1-il-etil)-amida de ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 20 Metilamida de ácido 10-cloro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 10-ciano-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 9,10-dimetil-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 4-metil-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metilamida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 25 Hidroxiamida de ácido 3-fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Metoxi-amida de ácido 3-fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- N'-Metil-hidrazida de ácido 3-fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Amida de ácido 3-fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 30 Amida de ácido 2-[1,4]diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- Ácido 2-[1,4]diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- (2-Metoxi-1-metil-etil)-amida de ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
- 35 [2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona
- [2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona
- (3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il]-metanona
- (3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il]-metanona

- (3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il]-metanona
 Metilamida de ácido 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
 (1-Metil-azetidín-3-il)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
 5 (2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
 (2,2-Difluoro-etil)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
 [1,4]Diazepan-1-il-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il)-metanona
 (4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il)-metanona
 (4-Metil-piperazin-1-il)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il)-metanona
 10 (3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il)-metanona
 6-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,7,11b-triaza-benzo[c]fluor
 6-(4H-[1,2,4]Triazol-3-il)-3,7,11b-triaza-benzo[c]fluor
 (2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido 2-metil-3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
 (2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido 2,4-dimetil-3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
 15 (2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 2-metil-3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
 (4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-(2-metil-3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-il)-metanona

Cierta terminología

A menos que se establezca de otro modo, los siguientes términos usados en la presente solicitud tienen las definiciones dadas a continuación. El uso del término "que incluye", además de otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido", no es limitante. Los encabezados de sección usados en el presente documento son para fines organizativos solo y no deben interpretarse como limitantes de la materia descrita.

Como se usa en el presente documento, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃ ... C₁-C_x. A modo de ejemplo solo, un grupo designado "C₁-C₄" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el resto, es decir, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono. Así, a modo de ejemplo solo, "alquilo C₁-C₄" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo está seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo.

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático. El grupo alquilo es de cadena ramificada o lineal. En algunas realizaciones, el grupo "alquilo" tiene 1 a 10 átomos de carbono, es decir, un alquilo C₁-C₁₀. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo consiste en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa intervalo numérico. En algunas realizaciones, un alquilo es un alquilo C₁-C₆. En un aspecto, el alquilo es metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo o *t*-butilo. Grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, metilo, etilo, propilo, *isopropilo*, butilo, *isobutilo*, *sec*-butilo, *terciario* butilo, *pentilo*, *neopentilo* o *hexilo*.

Un grupo "alquileo" se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes anteriormente mencionados puede ser un alquileo por resta de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. En algunas realizaciones, un alquileo es un alquileo C₁-C₆. En otras realizaciones, un alquileo es un alquileo C₁-C₄. Grupos alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y similares.

"Azacíclico" o "anillo azacíclico" se refiere a un anillo monocíclico de 3-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático o un sistema de anillos bicíclico fusionados de 8-12 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Tales anillos azacíclicos pueden contener opcionalmente de 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, y pueden estar opcionalmente sustituidos hasta el punto de que tales sustituciones tengan sentido químico.

"Deuteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde 1 o más átomos de hidrógeno de un alquilo están sustituidos por deuterio.

- El término "alqueno" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que está presente al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización, un grupo alqueno tiene la fórmula $C(R)=CR_2$, en la que R se refiere a las porciones restantes del grupo alqueno, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, R es H o un alquilo. Ejemplos no limitantes de un grupo alqueno incluyen $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$ y $-CH_2CH=CH_2$.
- El término "alquino" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que está presente al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización, un grupo alquino tiene la fórmula $-C\equiv C-R$, en la que R se refiere a las porciones restantes del grupo alquino. En algunas realizaciones, R es H o un alquilo. Ejemplos no limitantes de un grupo alquino incluyen $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$.
- Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, donde alquilo es como se define en el presente documento.
- El término "alquilamina" se refiere al grupo $-N(\text{alquil})_xH_y$, donde x es 0 e y es 2, o donde x es 1 e y es 1, o donde x es 2 e y es 0.
- El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n+2\pi$ electrones, donde n es un número entero. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo carbocíclico ("arilo", por ejemplo, fenilo) como arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).
- El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos donde los átomos que forman el esqueleto del anillo son todos átomos de carbono. El término distingue así anillos carbocíclicos de "heterocíclicos" o "heterociclos" en los que el esqueleto de anillos contiene al menos un átomo que es diferente de carbono. En algunas realizaciones, al menos uno de los dos anillos de un carbociclo bicíclico es aromático. En algunas realizaciones, ambos anillos de un carbociclo bicíclico son aromáticos.
- Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en el que cada uno de los átomos que forma el anillo es un átomo de carbono. En un aspecto, arilo es fenilo o un naftilo. En algunas realizaciones, un arilo es un fenilo. En algunas realizaciones, un arilo es un arilo C_6-C_{10} . Dependiendo de la estructura, un grupo arilo es un monorradiado o un dirradiado (es decir, un grupo arileno).
- El término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático alifático monocíclico o policíclico, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. En algunas realizaciones, los cicloalquilos son compuestos espirocíclicos o unidos por puente. En algunas realizaciones, los cicloalquilos se condensan opcionalmente con un anillo aromático, y el punto de unión está en un carbono que no es un átomo de carbono del anillo aromático. Grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo están seleccionados de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, espiro[2.2]pentilo, norbornilo y biciclo[1.1.1]pentilo. En algunas realizaciones, un cicloalquilo es un cicloalquilo C_3-C_6 .
- El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" o "haluro" significa flúor, cloro, bromo o yodo. En algunas realizaciones, halo es flúor, cloro o bromo.
- El término "fluoroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoroalquilo es un fluoroalquilo C_1-C_6 .
- El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos esqueléticos del alquilo están seleccionados de un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno (por ejemplo, $-NH-$, $-N(\text{alquil})-$, azufre, o combinaciones de los mismos. Un heteroalquilo se une al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquilo C_1-C_6 .
- El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a anillos heteroaromáticos (también conocidos como heteroarilos) y anillos de heterocicloalquilo (también conocidos como grupos heteroalíclicos) que contienen uno a cuatro heteroátomos en el (los) anillo(s), donde cada heteroátomo en el (los) anillo(s) está seleccionado de O, S y N, en el que cada grupo heterocíclico tiene de 3 a 10 átomos en su sistema de anillos, y con la condición de que cualquier anillo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Grupos heterocíclicos no aromáticos (también conocidos como heterocicloalquilos) incluyen anillos que tienen 3 a 10 átomos en su sistema de anillos y grupos heterocíclicos aromáticos incluyen anillos que tienen 5 a 10 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolin-2-ilo, pirrolin-3-ilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, indolin-2-onilo, isoindolin-1-onilo, isoindolin-1,3-dionilo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onilo, isoindolina-1,3-ditionilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, 1H-

benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo y quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y fuopiridinilo. Los grupos anteriores están o bien unidos en C (o ligados en C) o unidos en N donde tal sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol incluye tanto pirrol-1-ilo (unido en N) como pirrol-3-ilo (unido en C). Además, un grupo derivado de imidazol incluye imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos en N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos en C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Heterociclos no aromáticos están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos oxo (=O), tales como pirrolidin-2-ona. En algunas realizaciones, al menos uno de los dos anillos de un heterociclo bicíclico es aromático. En algunas realizaciones, ambos anillos de un heterociclo bicíclico son aromáticos.

Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen heteroarilos monocíclicos y heteroarilos bicíclicos. Heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y furazanilo. Heteroarilos bicíclicos incluyen indolizina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, purina, quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinaxalina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-4 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-4 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 1-4 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas realizaciones, heteroarilo es un heteroarilo C₁-C₉. En algunas realizaciones, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C₁-C₅. En algunas realizaciones, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros. En algunas realizaciones, heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C₆-C₉.

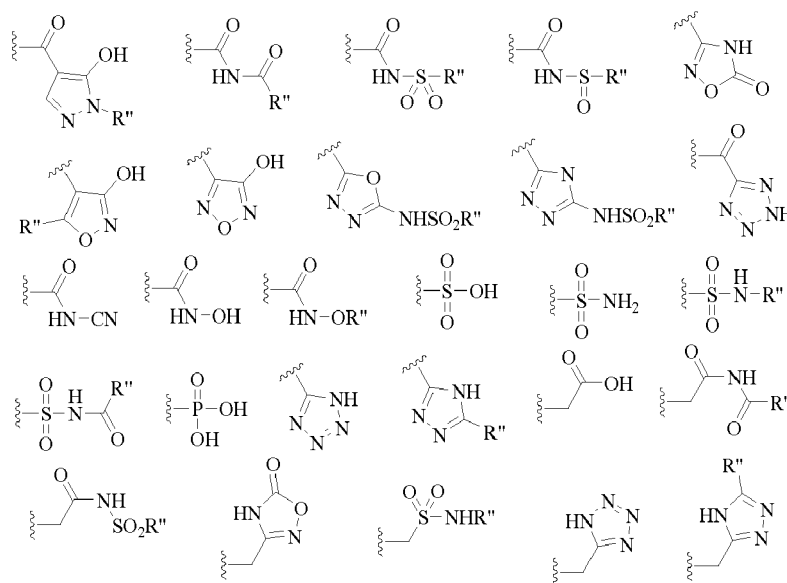
Un "heterocicloalquilo" o grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo está condensado con un arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidin-2-onilo, pirrolidina-2,5-ditionilo, pirrolidina-2,5-dionilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, imidazolidin-2-onilo o tiazolidin-2-onilo. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillo de los hidratos de carbono, que incluyen, pero no se limitan a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En un aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₂-C₁₀. En otro aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₄-C₁₀. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N, 0-2 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo.

El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando se considera que los átomos unidos por el enlace son parte de una subestructura mayor. En un aspecto, cuando un grupo descrito en el presente documento es un enlace, el grupo referenciado está ausente, permitiendo así que se forme un enlace entre los restantes grupos identificados.

El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Restos químicos son frecuentemente entidades químicas reconocidas incorporadas en o agregadas a una molécula.

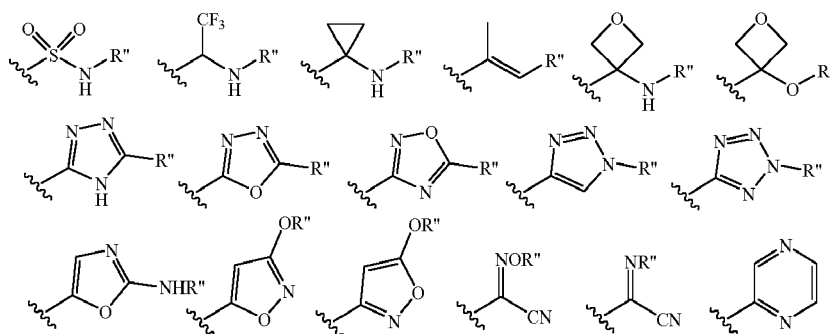
El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referenciado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos adicionales individualmente e independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo), -S(=O)₂N(alquilo)₂, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, sulfóxido de alquilo, sulfóxido de arilo, alquilsulfona y arilsulfona. En algunas otras realizaciones, sustituyentes opcionales están seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(-O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -S(-O)₂N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, sustituyentes opcionales están seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ y -OCF₃. En algunas realizaciones, grupos sustituidos están sustituidos con uno o dos de los grupos precedentes. En algunas realizaciones, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (acíclico o cíclico) incluye oxo (=O).

"Bioisótero de carboxilato" o "bioisótero de carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que se espera que esté negativamente cargado a un grado sustancial a pH fisiológico. Los bioisóteros de carboxilato incluyen restos seleccionados del grupo que consiste en:



5 y sales de los anteriores, en los que cada R'' es independientemente H o un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, heteroalquilo C₂₋₁₀, anillo carbocíclico C₃₋₈; o R'' es un alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, o heteroalquilo C₂₋₁₀ sustituido con un anillo carbocíclico C₃₋₈ o anillo heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido.

10 Bioisótero de amida y bioisótero de éster, como se usan en el presente documento, se refieren a restos representados por los siguientes ejemplos:



15 en los que cada R'' es independientemente H o un miembro opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, heteroalquilo C₂₋₁₀, anillo carbocíclico C₃₋₈; o R'' es un alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o heteroalquilo C₂₋₁₀ sustituido con un anillo carbocíclico C₃₋₈ o anillo heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido.

20 Los compuestos presentados en el presente documento pueden poseer uno o más estereocentros y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diaestereoméricas, enantioméricas y epiméricas, además de las mezclas apropiadas de las mismas. Los estereoisómeros pueden obtenerse, si se desea, por métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, la separación de estereoisómeros individuales por columnas cromatográficas quirales o por síntesis estereoselectiva.

25 Una "amina cuaternaria" es un ión poliatómico positivamente cargado de la estructura NR₄⁺, donde R es un grupo alquilo o arilo. Los cuatro (4) grupos R que constituyen la amina cuaternaria pueden ser iguales o diferentes y pueden estar conectados entre sí. Las aminas cuaternarias pueden prepararse por la alquilación de aminas terciarias, en un proceso llamado cuaternización, además de por otros métodos conocidos en la técnica.

El término "aceptable", con respecto a una formulación, composición o componente, como se usa en el presente documento, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está tratándose.

30 El término "modular", como se usa en el presente documento, significa interactuar con una diana ya sea directamente o indirectamente para alterar la actividad de la diana, que incluye, a modo de ejemplo solo, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana, o prolongar la actividad de la diana.

El término "modulador", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que interacciona con una diana ya sea directamente o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista, agonista parcial, un agonista inverso, antagonista, degradador, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un modulador es un antagonista. En algunas realizaciones, un modulador es un degradador.

5 Los términos "administran", "administrar", "administración" y similares, como se usan en el presente documento, se refieren a los métodos que pueden usarse para permitir la administración de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Aquellos expertos en la materia están familiarizados con las técnicas de
10 administración que pueden emplearse con los compuestos y métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se administran por vía oral.

Los términos "co-administración" o similares, como se usan en el presente documento, pretenden englobar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y pretenden incluir pautas de
15 tratamiento en las que los agentes se administran por la misma vía de administración o diferente o en el mismo momento o momento diferente.

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra, que aliviará de algún modo uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que está tratándose. El resultado incluye reducción y/o alivio de
20 los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se desvela en el presente documento requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina opcionalmente usando técnicas, tales como un estudio de aumento de dosis.

Los términos "potenciar" o "potenciando", como se usan en el presente documento, significan aumentar o prolongar ya sea en potencia o duración un efecto deseado. Así, con respecto a potenciar el efecto de agentes terapéuticos, el término "potenciar" se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Un "cantidad eficaz potenciadora", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.
25 30

El término "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un co-agente, son ambos
35 administrados a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosificación única. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un co-agente, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente sin límites de tiempo intermedios específicos, en la que tal administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Lo último también se aplica a terapia de mezcla, por ejemplo la administración de tres o más principios activos.
40

Los términos "kit" y "artículo de fabricación" se usan como sinónimos.

El término "sujeto" o "paciente" engloba mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de los mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios superiores y simios inferiores; animales de granja tal como ganado vacuno, caballos, ovejas,
45 cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. En un aspecto, el mamífero es un ser humano.

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, calmar o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la
50 regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección producida por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección ya sea profilácticamente y/o terapéuticamente.

Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de un modo convencional usando uno o más principios inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se usan farmacéuticamente. Se entiende en la materia que la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se encuentra, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, décimo novena ed. (Easton, Pa.:
55

Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, décimo séptima ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporados en el presente documento por referencia para tal divulgación.

5 En algunos tratamientos, los compuestos descritos en el presente documento se administran tanto solos como en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento puede efectuarse por cualquier método que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, aunque no se limitan a, administración por vías enterales (que incluyen sonda de alimentación oral, gástrica o duodenal, supositorio rectal y enema rectal), vías parenterales (inyección o infusión, que incluyen intrarterial, intracárdica, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), administración por inhalación, transdérmica, transmucosa, sublingual, bucal y tópica (incluyendo epicutánea, dérmica, enema, colirios, gotas óticas, intranasal, vaginal), aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, la afección y trastorno del receptor. A modo de ejemplo solo, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse localmente al área en necesidad de tratamiento por, por ejemplo, infusión local durante cirugía, administración tópica tal como cremas o pomadas, inyección, catéter o implante. La administración también puede ser por inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo.

20 En algunas realizaciones, composiciones farmacéuticas adecuadas para administración por vía oral se presentan como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En algunas realizaciones, el principio activo se presenta como un bolo, electuario o pasta.

25 Composiciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, además de cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes, o lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. En algunas realizaciones, los comprimidos se recubren o ranuran y se formulan de manera que se proporcione liberación lenta o controlada del principio activo en su interior. Todas las formulaciones para administración por vía oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizadores. Se proporcionan Núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintas o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimido recubierto de azúcar para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

45 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en receptores multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersantes. Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua libre de pirógenos estéril, inmediatamente antes de uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito.

55 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (aceitosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Suspensiones para inyección acuosas puede contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

También pueden formularse composiciones farmacéuticas como una preparación de liberación lenta. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el principio activo en una base aromatizada, tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

También pueden formularse composiciones farmacéuticas en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía apical, que es por administración no sistémica. Esto incluye la administración de un compuesto de la presente invención externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de un compuesto tal en el oído, ojo y nariz, de forma que el compuesto no entre significativamente en la corriente sanguínea. A diferencia, administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas adecuadas para penetración a través de la piel al sitio de inflamación tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz. El principio activo puede comprender, para administración tópica, del 0,001 % al 10 % p/p, por ejemplo del 1 % al 2 % en peso de la formulación.

Composiciones farmacéuticas para administración por inhalación se administran convenientemente de un insuflador, nebulizador, envases presurizados u otros medios convenientes de administración de un spray de aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propulsor apropiado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Alternativamente, para administración por inhalación o insuflación, las preparaciones farmacéuticas pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición de polvo puede presentarse en forma farmacéutica unitaria en, por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina o envases alveolados de los que puede administrarse el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Debe entenderse que, además de los componentes particularmente mencionados anteriormente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden incluir otros agentes convencionales en la materia teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración por vía oral puede incluir aromatizantes.

35 **Métodos de dosificación y pautas de tratamiento**

La presente invención proporciona compuestos según la reivindicación 1, un método *in vitro* según la reivindicación 5 y compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer según la reivindicación 7. En una realización, los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones en un mamífero que se beneficiaría de la inhibición de la transcripción de POL1. Tal tratamiento puede implicar la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho mamífero.

En algunas realizaciones, la invención proporciona tratar afecciones asociadas a la transcripción de polimerasa I, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, el tratamiento proporciona un método para inhibir la transcripción de polimerasa I: que comprende poner en contacto la enzima con un compuesto de la invención. En una realización adicional, el tratamiento proporciona un método de inhibición de la transcripción de polimerasa I: que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* en un compuesto de la invención.

"Afecciones asociadas a la transcripción de polimerasa I" incluyen trastornos y enfermedades en los que la inhibición de la transcripción de polimerasa I proporciona un beneficio terapéutico, tal como cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunitario, inflamación, enfermedad y afecciones del sistema nervioso central (SNC), enfermedad cardiovascular, infecciones virales, enfermedad dermatológica y enfermedades y afecciones relacionadas con la angiogénesis no controlada, y similares. Donde se usen términos generales en el presente documento para describir afecciones asociadas a la transcripción de polimerasa I, se entiende que las afecciones más específicamente descritas mencionadas en los diversos manuales de diagnóstico y otros materiales están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

El término "cáncer", como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento de células anormal, que tienden a proliferar de una forma no controlada y, en algunos casos, a metastatizar (diseminarse). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limita a, tumores sólidos (tales como aquellos de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (tales como las leucemias). Véase Ding X Z et al., *Anticancer Drugs*. Junio de 2005; 16(5):467-73. Revisión; Chen X et al., *Clin Cancer Res*. 2004 Oct. 1; 10(19):6703-9.

Por ejemplo, se entiende que el tratamiento de cáncer incluye el tratamiento de toda neoplasia, independientemente de su aspecto histopatológico. Particularmente, los cánceres que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, cáncer de sangre, que incluye mielofibrosis, leucemia (incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica), cáncer de piel, que incluye melanoma, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas, hueso, hígado, pulmón (incluyendo tumor de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer bronquioalveolar), cerebro, mama, próstata, laringe, vesícula biliar, páncreas, recto, vías biliares, paratiroides, tiroides, suprarrenal, tejido neural, vejiga, bazo, cabeza y cuello, incluida la mandíbula, boca, y nariz, colon, estómago, testículos, esófago, útero, cuello uterino y vulva, colorrectal, bronquios, vías biliares, vejiga, riñón, ovario, páncreas, mieloma múltiple, linfomas, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de tanto tipo ulcerante como papilar, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células del retículo, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de células de los islotes, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas de la mucosa, ganglioneuromas intestinales, tumor nervioso corneal hiperplásico, tumor de hábito marfanoide, tumor de Wilms, seminoma, tumor de ovario, tumor de leiomioma, displasia cervical y carcinoma *in situ*, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásico, micosis fungoide, rhabdomyosarcoma, astrocitoma, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otro, hipercalcemia maligna, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas, carcinomas epidermoides y otros carcinomas y sarcomas.

También pueden tratarse tumores benignos por los compuestos de la presente invención e incluyen, pero no se limitan a, hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma de las vías biliares, cistoma de las vías biliares, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia regenerativa nodular, tracomias, granulomas piogénicos, y similares, y afecciones de hamartoma tales como síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), enfermedad de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), síndrome de Proteus, enfermedad de Lhermitte-Duclos y esclerosis tuberosa (TSC).

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para tratar proliferación celular anormal debida a traumatismos al tejido corporal durante la cirugía. Estos traumatismos pueden surgir como resultado de una variedad de procedimientos quirúrgicos tales como cirugía de las articulaciones, cirugía intestinal y cicatrización queloide. Enfermedades que producen tejido fibrótico incluyen enfisema. Trastornos del movimiento repetitivos que pueden tratarse usando la presente invención incluyen síndrome del túnel carpiano.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la prevención de reestenosis que es el control de la proliferación no deseada de células normales en la vasculatura en respuesta a la introducción de prótesis endovasculares en el tratamiento de enfermedad de la vasculatura.

Respuestas proliferativas asociadas al trasplante de órganos que pueden tratarse usando inhibidores de la transcripción de Pol I de la invención incluyen respuestas proliferativas que contribuyen a posibles rechazos de órganos o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden producirse durante trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón, y otros órganos del cuerpo o sistemas de órganos.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de angiogénesis anormal que incluye la angiogénesis anormal que acompaña a artritis reumatoide, edema y lesión cerebral relacionados con reperusión isquémica, isquemia cortical, hiperplasia e hipervascularidad de ovario (síndrome del ovario poliúístico), endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética, y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental), degeneración macular, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neurovascular, síndrome de Oster Webber, neovascularización retiniana/coroidea y neovascularización de la córnea, enfermedad de Best, miopía, foseas ópticas, enfermedades de Stargart, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, anemia de células falciformes, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedades obstructivas de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedades de Bechet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, supuesta histoplasmosis ocular, uveítis intermedia, desprendimiento crónico de retina, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones posteriores a láser, enfermedades asociadas a rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades producidas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso que incluyen todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca por pterigión, Sjogren, acné rosácea, flictenulosis, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de córnea, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial penfigoide, glaucoma neurovascular y fibroplasia retrolental, sífilis, infecciones por micobacterias, degeneración de lípidos,

quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por herpes simple, infecciones por herpes zóster, infecciones protozoarias y sarcoma de Kaposi, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), epilepsia, convulsiones, enfermedad de Huntington, enfermedades de poliglutamina, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa, que incluye enfermedad neurodegenerativa conducida por apoptosis, causada por lesión traumática, hipoxia aguda, isquemia o neurotoxicidad por glutamato.

Por ejemplo, se entiende que tratamientos de inflamación incluyen, pero no se limitan a, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico del adulto y enfermedades inflamatorias crónicas asociadas a angiogénesis no controlada, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoide, sarcoidosis, y trastorno granulomatoso multisistémico.

Por ejemplo, se entiende que el tratamiento de autoinmune incluye, pero no se limita a, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad injerto contra huésped, esclerosis múltiple o síndrome de Sjogren.

En ciertas realizaciones, las composiciones que contienen el (los) compuesto(s) descritos en el presente documento se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y evolución de la enfermedad o afección, terapia previa, el estado de salud del paciente, peso y respuesta a los fármacos, y el criterio del médico práctico. Cantidades terapéuticamente eficaces son opcionalmente determinadas por métodos que incluyen, pero no se limitan a, un ensayo clínico de aumento de dosis y/o de búsqueda de dosis.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en el presente documento se administran a un paciente susceptible a o de otro modo en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección particular. Una cantidad tal se define por ser una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, peso, y similares. Cuando se usa en pacientes, cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y evolución de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico práctico. En un aspecto, tratamientos profilácticos incluyen administrar a un mamífero, que previamente experimentó al menos un síntoma de la enfermedad que está tratándose y está actualmente en remisión, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de prevenir una reaparición de los síntomas de la enfermedad o afección.

En ciertas realizaciones en las que no mejora la afección del paciente, a discreción del doctor, la administración de los compuestos se administran crónicamente, es decir, durante un periodo de tiempo prolongado, que incluye durante toda la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o controlar o limitar de otro modo los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

En ciertas realizaciones en las que mejora el estado de un paciente, la dosis de fármaco que se administra se reduce temporalmente o suspende temporalmente durante una cierta duración de tiempo (es decir, un "descanso de fármaco"). En realizaciones específicas, la duración del descanso de fármaco es entre 2 días y 1 año, que incluye a modo de ejemplo solo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, o más de 28 días. La reducción de dosis durante un descanso de fármaco es, a modo de ejemplo solo, del 10 %-100 %, que incluye a modo de ejemplo solo 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, and 100%.

Una vez ha ocurrido la mejora de las afecciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si fuera necesario. Posteriormente, en realizaciones específicas, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se reducen, en función de los síntomas, a un nivel al que se retiene la enfermedad, trastorno o afección mejorada. En ciertas realizaciones, sin embargo, el paciente requiere tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de síntomas.

La cantidad de un agente dado que se corresponde con una cantidad tal varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, patología y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso, sexo) del sujeto u hospedador en necesidad de tratamiento, pero sin embargo se determina según las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que está tratándose, y el sujeto u hospedador que está tratándose.

En general, sin embargo, dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos normalmente están en el intervalo de 0,01 mg-5000 mg por día. En un aspecto, dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos son de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En una realización, la dosis deseada se presenta

convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día.

5 En una realización, las dosis diarias apropiadas para el compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg por peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis diaria o la cantidad de activo en la forma farmacéutica son más bajas o más altas que los intervalos indicados en el presente documento, basándose en varios variables con respecto a una pauta de tratamiento individual. En diversas realizaciones, las dosis diarias y unitarias se alteran dependiendo de varias variables que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección que va a tratarse, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que está tratándose y el criterio del médico.

10 La toxicidad y eficacia terapéutica de tales pautas terapéuticas se determinan mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, pero no se limitan a, la determinación de la DL₅₀ y la DE₅₀. La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre DL₅₀ y DE₅₀. En ciertas realizaciones, se usan los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios en animales en la formulación del intervalo de dosis diaria terapéuticamente eficaz y/o la cantidad de dosis unitaria terapéuticamente eficaz para su uso en mamíferos, que incluyen seres humanos. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de los compuestos descritos en el presente documento se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE₅₀ con toxicidad mínima. En ciertas realizaciones, el intervalo de dosis diaria y/o la cantidad de dosis unitaria varían dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada.

15 En cualquiera de los tratamientos anteriormente mencionados están realizaciones adicionales en las que la cantidad eficaz del compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: (a) se administra por vía sistémica al mamífero; y/o (b) se administra por vía oral al mamífero; y/o (c) se administra por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) se administra por inyección al mamífero; y/o (e) se administra por vía tópica al mamífero; y/o (f) se administra por vía no sistémica o localmente al mamífero.

20 En cualquiera de los tratamientos anteriormente mencionados están realizaciones adicionales que comprenden administraciones únicas de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez al día; o (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante el periodo de un día.

25 En cualquiera de los tratamientos anteriormente mencionados están realizaciones adicionales que comprenden administraciones múltiples de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra continuamente o intermitentemente: como en una dosis única; (ii) el tiempo entre administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el tratamiento comprende un descanso de fármaco, en el que la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final del descanso de fármaco, se reanuda la dosis del compuesto. En una realización, la duración del descanso de fármaco varía de 2 días a 1 año.

30 En ciertos casos, el tratamiento comprende administrar al menos un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o varios de otros agentes terapéuticos. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes antineoplásicos.

35 En una realización, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento se potencia por la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante tiene beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico global al paciente). O, en algunas realizaciones, el beneficio experimentado por un paciente aumenta administrando uno de los compuestos descritos en el presente documento con otro agente (que también incluye una pauta terapéutica) que también tiene beneficio terapéutico.

40 Una amplia variedad de agentes terapéuticos puede tener un efecto aditivo o sinérgico terapéutico con los compuestos según la presente invención. Pueden usarse terapias de combinación que comprenden uno o más compuestos de la presente invención con uno o varios de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, para: (1) potenciar el (los) efecto(s) terapéutico(s) del uno o más compuestos de la presente invención y/o el uno o varios de otros agentes terapéuticos; (2) reducir los efectos secundarios presentados por el uno o más compuestos de la presente invención y/o el uno o varios de otros agentes terapéuticos; y/o (3) reducir la dosis eficaz del uno o más compuestos de la presente invención y/o el uno o varios de otros agentes terapéuticos. Se observa que terapia de combinación pretende cubrir cuando los agentes se administran antes o después del otro (terapia secuencial), además de cuando los agentes se administran al mismo tiempo.

Ejemplos de tales agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-proliferación celular, agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de planta y agentes biológicos.

5 Agentes anti-proliferación celular útiles en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoico y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, proteína ANGIOSTATIN™, proteína ENDOSTATIN™, suramina, escualamina, inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2, inhibidor-1 del activador de plasminógeno, inhibidor-2 del activador de plasminógeno, inhibidor derivado de cartilago, paclitaxel, factor 4 plaquetario, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada (preparados a partir de las conchas de cangrejo reina), complejo de polisacárido sulfatado-peptidoglicano (sp-pg),
 10 estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, que incluyen, por ejemplo, análogos de prolina (ácido 1-azetidín-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,1-3,4-deshidroxiprolina, tiaprolina, fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2-macroglobulina-suero, chimp-3, quimostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina; fumagilina, tiomalato de oro y sodio, d-penicilamina (CDPT), beta-1-anticolagenasa-suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno,
 15 lobenzarit disódico, ácido *n*-(2-carboxifenil-4-cloroantronílico disódico o "CCA", talidomida, esteroide angiostático, carboxinaminoimidazol, inhibidores de metaloproteinasas tales como BB94. Otros agentes antiangiogénesis que pueden usarse incluyen anticuerpos, preferentemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: bFGF, aFGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2.

20 Inhibidores de mTOR, PI3K, MEK, MAPK, PIM o ERK cinasas son útiles en combinación con los compuestos de la presente invención. Específicamente, (R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona es útil en combinación con los compuestos de la presente invención. Inhibidores de la cinasa Hedgehog son útiles en combinación con los compuestos de la presente invención. Inhibidores del proteasoma, en particular bortezomib, son útiles en combinación con los compuestos de la presente invención.

25 Inhibidores de NAE, inhibidores de VPS34, Aurora cinasa, que incluye inhibidores de Aurora A, e inhibidores de EGFR (tanto anticuerpos como inhibidores de cinasas) son útiles en combinación con los compuestos de la presente invención.

30 Agentes alquilantes útiles en combinación con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, biscloroetilaminas (mostazas nitrogenadas, por ejemplo, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo, tiotepa), sulfonatos de alquil-alconas (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina, dacarbazina y procarbazona), compuestos de platino (carboplatino y cisplatino). Se espera que la terapia de combinación que incluye un inhibidor de la polimerasa I y un agente alquilante tenga efectos sinérgicos terapéuticos en el tratamiento del cáncer y reduzca los efectos secundarios asociados a estos agentes
 35 quimioterapéuticos.

Ejemplos de agentes antibióticos útiles en combinación con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y antracenodiona), mitomicina C, bleomicina, dactinomomicina, plicaticomicina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular dirigiéndose a diferentes componentes celulares.

40 Agentes antimetabólicos útiles en combinación con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorina, hidroxurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa y gemcitabina. Se espera que la terapia de combinación que incluye un compuesto desvelado en el presente documento y un agente antimetabólico tenga efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reduzca los efectos secundarios asociados a estos agentes quimioterapéuticos.
 45

50 Agentes hormonales útiles en combinación con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen estrógenos sintéticos (por ejemplo, dietilestibestrol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida y flutamida), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), ketoconazol, acetato de goserelina, leuprolida, acetato de megestrol y mifepristona. Se espera que la terapia de combinación que incluye un compuesto desvelado en el presente documento y un agente hormonal tenga efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reduzca los efectos secundarios asociados a estos agentes quimioterapéuticos. Agentes derivados de planta útiles en combinación con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26)), taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel). Estos agentes derivados de planta generalmente actúan de agentes antimitóticos que se unen a tubulina e inhiben la mitosis. Se cree que podofilotoxinas tales como etopósido interfieren con la síntesis de ADN interaccionando con la topoisomerasa II, conduciendo a la escisión de hebras de ADN. Se espera que la terapia de combinación que incluye un compuesto desvelado en el presente documento y un agente derivado de planta tenga efectos sinérgicos terapéuticos sobre el
 60 cáncer y reduzca los efectos secundarios asociados a estos agentes quimioterapéuticos

En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que esté tratándose, el beneficio global experimentado por el paciente es simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente experimenta un beneficio sinérgico.

5 En ciertas realizaciones, se utilizarán diferentes dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos desvelados en el presente documento en la formulación de la composición farmacéutica y/o en pautas de tratamiento cuando los compuestos desvelados en el presente documento se administren en combinación con uno o más agentes adicionales, tales como un fármaco terapéuticamente eficaz adicional, un adyuvante o similares. Las dosis terapéuticamente eficaces de los fármacos y otros agentes para su uso en las pautas de tratamiento de combinación son opcionalmente determinadas por medios similares a aquellos expuestos anteriormente en este documento para los propios activos. Además, la prevención/tratamiento descrito en el presente documento engloba el uso de dosis metronómica, es decir, proporcionar dosis más bajas más frecuentes con el fin de minimizar los efectos secundarios tóxicos. En algunas realizaciones, una pauta de tratamiento de combinación engloba pautas de tratamiento en las que la administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se inicia antes, durante o después del tratamiento con un segundo agente descrito en el presente documento, y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de la terminación del tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamientos en los que un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente que se usa en combinación se administran simultáneamente o en momentos diferentes y/o a intervalos decrecientes o crecientes durante el período de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que empiezan y terminan en diversos momentos para ayudar con la gestión clínica del paciente.

Se entiende que la pauta posológica para tratar, prevenir o mejorar la(s) afección (afecciones) para las que se busca alivio se modifica según una variedad de factores (por ejemplo, la enfermedad, trastorno o afección que padece el sujeto; la edad, peso, sexo, dieta, y afección médica del sujeto). Así, en algunos casos, la pauta posológica en realidad empleada varía y, en algunas realizaciones, se desvía de una pauta posológica expuesta en el presente documento.

Para terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosis de los compuestos co-administrados varían dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que está tratándose, etc. En realizaciones adicionales, cuando se co-administra con uno o varios de otros agentes terapéuticos, el compuesto proporcionado en el presente documento se administra ya sea simultáneamente con el uno o varios de los otros agentes terapéuticos, o secuencialmente.

En terapias de combinación, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en el presente documento) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan, a modo de ejemplo solo, en una forma unificada única, o en múltiples formas (por ejemplo, como una única píldora o como dos píldoras separadas).

35 La presente invención proporciona compuestos según la reivindicación 1, un método *in vitro* según la reivindicación 5 y compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer según la reivindicación 7. Los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, además de terapias de combinación, se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y varía el momento preciso de administración de la composición que contiene un compuesto. Así, en una realización, los compuestos descritos en el presente documento se usan como un profiláctico y se administran continuamente a sujetos con una tendencia a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. En otra realización, los compuestos y composiciones se administran a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. En realizaciones específicas, un compuesto descrito en el presente documento se administra tan pronto como sea factible después de que se detecte o se sospeche de la aparición de una enfermedad o afección, y durante una duración de tiempo necesaria para el tratamiento de la enfermedad. En algunas realizaciones, la duración requerida para el tratamiento varía, y la duración del tratamiento se ajusta para adaptarse a las necesidades específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en realizaciones específicas, un compuesto descrito en el presente documento o una formulación que contiene el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años.

50 En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con quimioterapia, terapia de bloqueo hormonal, radioterapia, anticuerpos monoclonales, o combinaciones de los mismos

La quimioterapia incluye el uso de uno o más agentes antineoplásicos.

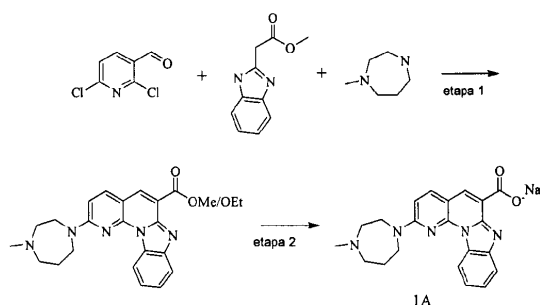
EJEMPLOS

55 Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines ilustrativos solo y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en el presente documento.

Habiendo ahora descrito generalmente la invención, la misma será más fácilmente entendida mediante referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan a modo de ilustración, y no pretenden ser limitantes de la presente invención, a menos que se especifique.

5 Los compuestos que no se encuentran bajo el alcance de las reivindicaciones adjuntas deben entenderse como compuestos de referencia.

Ejemplo de referencia 1: Síntesis de sal de sodio de 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxilato (Compuesto 1A)



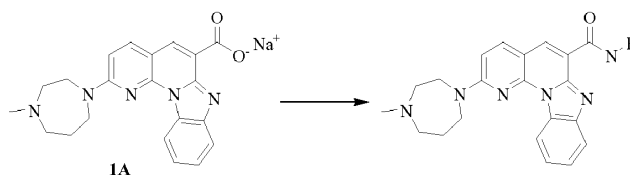
10 **Etapa 1:** Síntesis de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico de metilo y ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico de etilo.

A una suspensión de 2,6-dicloronicotinaldehído (3,55 g, 20,2 mmoles) y bencimidazole-2-acetato de metilo (3,82 g, 20,1 mmoles, 1 eq.) en etanol (50 ml) se añadió *N*-metilhomopiperazina (4,66 ml, 37,46 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Entonces, la mezcla se enfrió a -20 °C y el precipitado se recogió por filtración dando una primera tanda de producto (2,61 g). Se concentró el filtrado y el residuo se trituró con acetato de etilo (50 ml) dando una segunda tanda (1,58 g). Se concentró el filtrado y el residuo se trituró con una mezcla de metanol:agua (20 ml, 1:1 v/v) dando una tercera (748 mg). Las tandas cultivadas contuvieron una mezcla de los compuestos del título (4,94 g, 12,4 mmoles, 61 %) y se usaron sin más purificación. CL-EM: 98 % (8,8:1 de OMe:OEt), Tr 1,434 min, EM-ES m/z 390,1 (M+H)⁺ (éster de Me), Tr 1,575 min, EM-ES m/z 404,1 (M+H)⁺ (éster de Et).

20 **Etapa 2:** Síntesis de sal de sodio de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A)

Se calentó una suspensión de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico de metilo y etilo (productos combinados de la etapa previa, 2,77 g, 7,1 mmoles) e hidróxido sódico (284 mg, 14,2 mmoles, 2 eq.) en una mezcla de agua y 1,4-dioxano (30 ml, 1:1 v/v) a 60 °C durante 15 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió. El sólido se lavó con acetonitrilo (2 x 10 ml) y éter (2 x 10 ml) y se secó al aire dando el compuesto del título (2,61 g, 6,6 mmoles, 92 %) como un sólido amarillo. LCMS: 91%, Rt: 1.386 min, ESMS m/z 376.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de isopropilamida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2A)



30 Se agitó una mezcla de sal de sodio de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0,32 mmoles), isopropilamina (28 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.), hexafluorofosfato de de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU, 182 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (6,4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h.

La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 2 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se trituró con hexano (2 ml) dando el compuesto del título (45 mg, 0,108 mmoles, 34 %) como un sólido cristalino amarillo.

40 LCMS: 92%, Rt: 1.886 min, ESMS m/z 417.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.2

H_z, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.43 (sex, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.00 (m, 2H), 4.00 - 3.75 (m, 2H), 3.05 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 5.59 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Ejemplo 3: Síntesis de (1-ciclopropiletil)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2B)

5 Se agitó una mezcla de sal de sodio de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0,32 mmoles), 1-ciclopropiletilamina (41 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 182 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (6,4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h.

10 La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 2 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo:metanol (100:0→90:10) dando el compuesto del título (10 mg, 0,023 mmoles, 7 %) como un sólido cristalino amarillo pálido.

15 LCMS: 97%, Rt: 1.926 min, ESMS *m/z* 443.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.09 (m, 2H), 3.99 - 3.72 (m, 3H), 3.31 - 3.04 (m, 2H), 3.04 - 2.78 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.52 - 2.28 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.23 - 1.06 (m, 1H), 0.65 - 0.44 (m, 3H), 0.41 - 0.28 (m, 1H).

20 **Ejemplo 4: Síntesis de ciclopropilamida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2C)**

25 Se agitó una mezcla de sal de sodio de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0,32 mmoles), ciclopropilamina (27 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 182 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (6,4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h.

30 La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (4 x 2 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron dando el compuesto del título (25 mg, 0,060 mmoles, 19 %) como un sólido cristalino amarillo. LCMS: 95%, Rt: 1.747 min, ESMS *m/z* 415.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.58 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.75 (m, 2H), 3.18 - 2.94 (m, 3H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.42 - 2.23 (m, 2H), 1.04 - 0.91 (m, 2H), 0.88 - 0.74 (m, 2H).

35 **Ejemplo 5: Síntesis de (tetrahidropiran-4-il)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2D)**

40 Se agitó una mezcla de sal de sodio de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0,32 mmoles), 4-aminotetrahidropirano (48 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 182 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (6,4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h.

45 La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 2 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se trituró con 1:1 de hexano:éter (2 ml) dando el compuesto del título (17 mg, 0,037 mmoles, 12 %) como un sólido cristalino amarillo. CL-EM: 95 %, Rt: 1,780 min, EM-ES *m/z* 459,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 10.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.28 (m, 1H), 4.21 - 3.99 (m, 4H), 3.99 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 3.10 - 2.88 (m, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 2H).

50 **Ejemplo 6: Síntesis de (5-metilpirazin-2-ilmetil)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2E)**

55 Se agitó una mezcla de sal de sodio de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0,32 mmoles), 2-(aminometil)-5-metilpirazina (59 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 182 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (6,4 ml) a temperatura ambiente durante 16 h.

La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y el precipitado se recogió por filtración dando el compuesto del título (23 mg, 0,048 mmoles, 15 %) como un sólido cristalino amarillo. LCMS: 96%, Rt: 1.712 min, ESMS m/z 481.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.34 - 11.16 (m, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.23 - 3.73 (m, 4H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 - 2.06 (m, 2H).

Ejemplo 7: Síntesis de (3-metiloxetan-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2F)

Se agitó una mezcla de sal de sodio de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0,32 mmoles), (3-metiloxetan-3-il)metanamina (48 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 182 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0,48 mmoles, 1,5 eq.) en *N,N* dimetilformamida (6,4 ml) a temperatura ambiente durante 16 h.

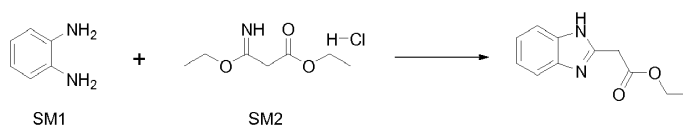
La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 2 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron dando el compuesto del título (6 mg, 0,013 mmoles, 4 %) como un sólido cristalino amarillo. LCMS 99%, Rt: 1.836 min, ESMS m/z 459.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 11.08 - 10.85 (m, 1H), 8.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.33 - 3.65 (m, 4H), 3.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.56 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.11 (m, 2H), 1.52 (s, 3H).

Ejemplo 8: Síntesis de metilamida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2G)

Se agitó una mezcla de sal de sodio de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 99 mg, 0,25 mmoles), clorhidrato de metilamina (25 mg, 0,38 mmoles, 1,5 eq.), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 144 mg, 0,38 mmoles, 1,5 eq.) y diisopropiletilamina (49 mg, 0,38 mmoles, 1,5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 1 h.

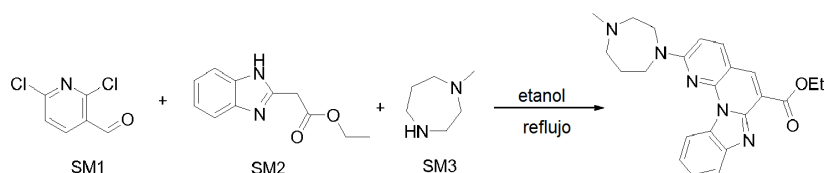
La mezcla de reacción se vertió en agua (8 ml) y se enfrió a 4 °C durante 16 h. El precipitado se recogió y se lavó con 4:1 de agua: *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y agua (1 ml). El sólido se suspendió en agua (200 µl) y se añadió 20 % de carbonato sódico acuoso (200 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el sólido se recogió y se lavó con agua (3 x 1 ml) dando el compuesto del título (16 mg, 0,041 mmoles, 16 %) como un sólido cristalino amarillo. LCMS: 100%, Rt: 1.678 min, ESMS m/z 389.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 10.56 - 10.34 (m, 1H), 8.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.41 - 3.69 (m, 4H), 3.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.00 - 2.81 (m, 2H), 2.74 - 2.5 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.07 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 9: Síntesis de 1H-bencimidazol-2-ilacetato de etilo



Se agitó una mezcla de SM1 (40 g, 370 mmoles) y SM2 (73 g, 373 mmoles) en etanol (200 ml) a 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadieron agua (300 ml) y DCM (500 ml) al residuo. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó dando 1H-bencimidazol-2-ilacetato de etilo (40 g, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

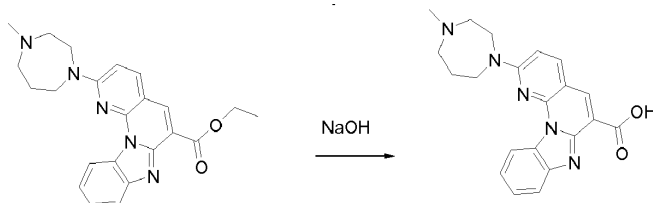
Ejemplo de referencia 10: Síntesis de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico de etilo



A una suspensión de SM1 (25,9 g, 148 mmoles) y SM2 (30 g, 147 mmoles) en etanol (400 ml) se añadió SM3 (33,5 g, 394 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Entonces, la mezcla se enfrió a 20 °C y el precipitado se recogió por filtración dando ácido 2-(4-

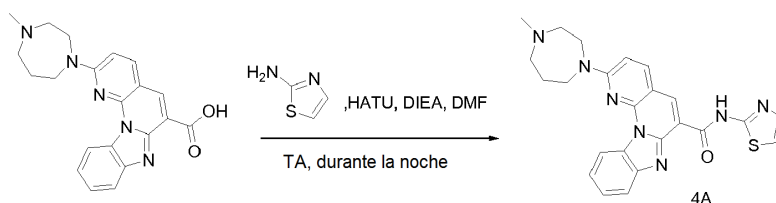
metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico de etilo (40 g, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CL-EM

Ejemplo de referencia 11: Síntesis de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico



5 Se calentó una suspensión de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico de etilo (1,2 g, 3,0 mmoles) e hidróxido sódico (238 mg, 6,0 mmoles) en una mezcla de agua y 1,4-dioxano (10 ml, 1:1 v/v) a 60 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se acidificó hasta pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y se evaporó dando el producto (1,0 g, rendimiento = 89 %), como un sólido cristalino amarillo.

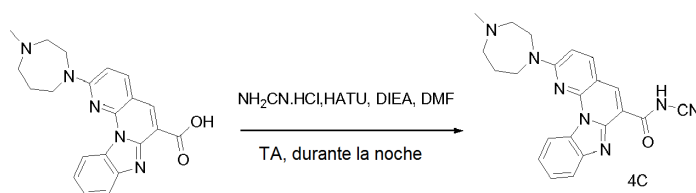
Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 4A



15 Se agitó una mezcla de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (150 mg, 0,4 mmoles), tiazol-2-amina (60 mg, 0,6 mmoles), HATU (228 mg, 0,6 mmoles) y diisopropiletilamina (158 mg, 1,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el precipitado amarillo y se lavó con alcohol etílico y dietil éter dando el producto en bruto.

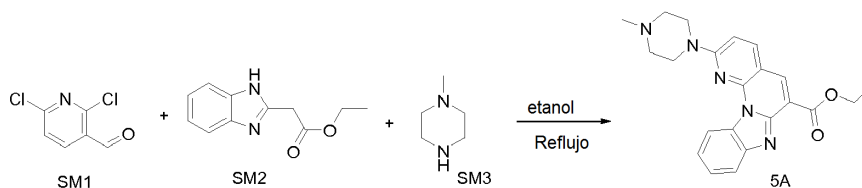
20 Este material se disolvió en hidróxido sódico acuoso 2 M (20 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml, luego 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se trituró con dietil éter (30 ml) y se lavó con dietil éter dando el compuesto del título (30 mg) como un sólido cristalino amarillo.

Ejemplo de referencia 13: Síntesis del Compuesto 4C



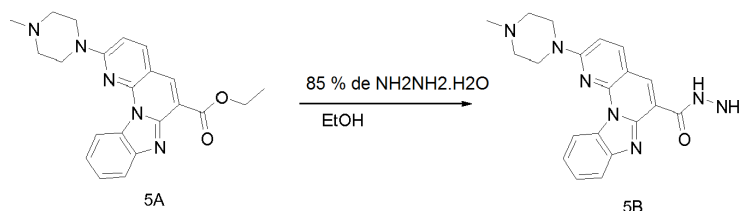
Se sintetizó el Compuesto 4C según el procedimiento de 4A.

Ejemplo de referencia 14: Síntesis del Compuesto 5A

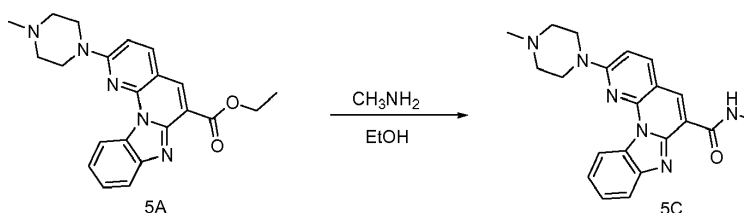


25 A una suspensión de SM1 (4,32 g, 25,0 mmoles) y SM2 (5,0 g, 25,0 mmoles) en etanol (100 ml) se añadió SM3 (4,9 g, 50,0 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Entonces, la mezcla se enfrió a 20 °C y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH, Et₂O y se secó dando el Compuesto 5A (5,0 g, rendimiento = 50 %, Lote N.º: MC13021-014-03) como un sólido amarillo pálido. LCMS: m/z 390 (M+H)⁺.

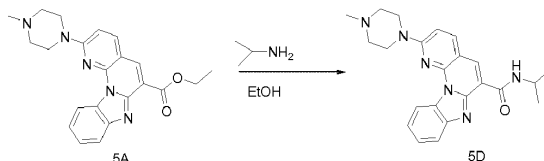
30

Ejemplo de referencia 15: Síntesis del Compuesto 5B

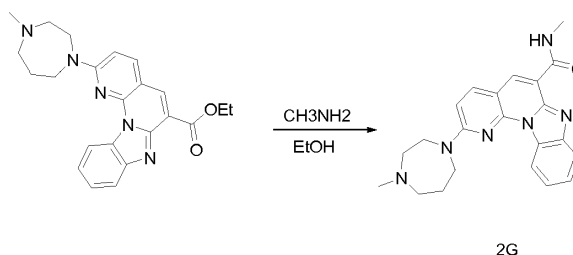
5 Se calentó a reflujo una suspensión del Compuesto 5A (100 mg, 0,257 mmoles) y 85 % de $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (300 mg, 5,0 mmoles) en EtOH (20 ml) durante 6 h. Entonces, la mezcla se enfrió a 20 °C y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó dando el compuesto 5B (40 mg, rendimiento = 41 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS: m/z 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 5C

10 Se calentó a reflujo una suspensión del Compuesto 5A (100 mg, 0,257 mmoles) en $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{EtOH}$ (2 M, 20 ml, 40 mmoles) durante 6 h. Entonces, la mezcla se enfrió a 20 °C y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó. El sólido amarillo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó y se concentró dando el Compuesto 5C (20 mg, rendimiento = 21 %) como un sólido amarillo pálido.

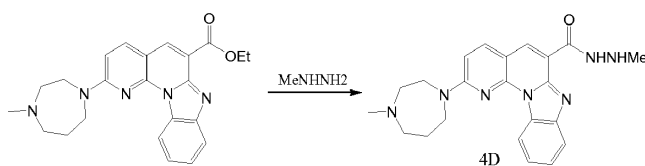
Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto 5D

15 Se calentó a reflujo una suspensión del Compuesto 5A (100 mg, 0,257 mmoles) y propan-2-amina (295 mg, 5,0 mmoles) en EtOH (20 ml) durante 6 h. Entonces, la mezcla se enfrió a 20 °C y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó dando el Compuesto 5D (20 mg, rendimiento = 19 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS: m/z 403.3 (M+H)⁺.

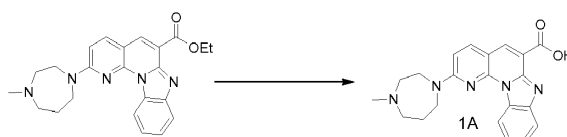
Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 2G

20 Se calentó a reflujo una suspensión de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[5,6]fluoreno-6-carboxílico de etilo (40 g, 99 mmoles) en $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{EtOH}$ (2M, 400 ml, 800 mmoles) durante 6 h. Entonces, la mezcla se enfrió a 20 °C y el precipitado se recogió por filtración dando 2 G de producto en bruto como un sólido amarillo pálido (35 g, 86 % de rendimiento). El producto en bruto se disolvió en DCM (500 ml) y se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó y se concentró dando 2 g (30,2 g, rendimiento = 78 %) como un sólido amarillo pálido.

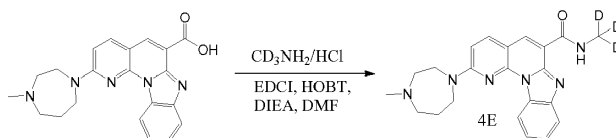
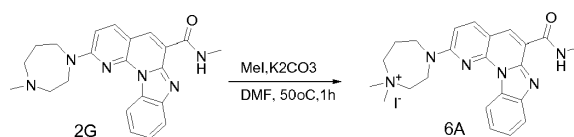
25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.91 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 88 Hz), 4.06 ~3.95 (4H, m), 3.03 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.79~2.76 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.02 (2H, br s). LC-MS: Rt=9.160 min, 389.5[M+H]⁺.

Ejemplo 19: Síntesis de N'-metil-hidrazida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 4D)

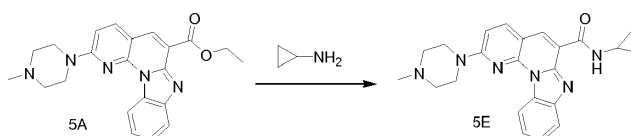
5 A una disolución de éster etílico de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (100 mg, 0,25 mmoles) en etanol (10 ml) se añadió metilhidracina (288 mg, disolución acuosa al 40 %, 2,5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Entonces, la mezcla se enfrió a 20 °C, se concentró y se lavó con agua y metanol, se secó dando el Compuesto 4D (20 mg, rendimiento = 20 %) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 404 (M+H)+.

Ejemplo de referencia 20: Síntesis de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabeno[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 1A)

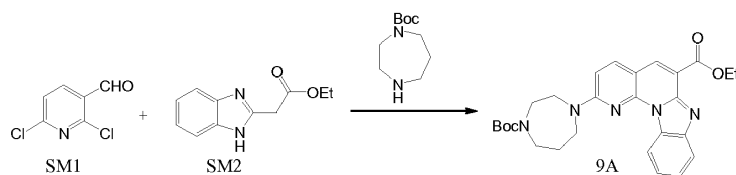
15 Se calentó una suspensión de éster etílico de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (1,2 g, 3,0 mmoles) y NaOH 2 N (ac., 3 ml, 6,0 mmoles) en una mezcla de agua y EtOH (10 ml, 1:1 v/v) a 60 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se acidificó hasta pH 6 mediante la adición de HCl 2 N y se agitó a t.a. durante 30 min, la mezcla se filtró y se lavó con agua y etanol, se secó dando el producto deseado como un sólido amarillo (1,0 g, 89 % de rendimiento). LCMS: m/z 376 (M+H)+.

Ejemplo 21: Síntesis de metil-d₃-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 4E)**Ejemplo 22: Síntesis de 1,1-dimetil-4-(6-metilcarbamoil-1,7,11b-triazabeno[c]fluoreno-2-il)-[1,4]diazepan-1-ilo; yoduro (Compuesto 6A)**

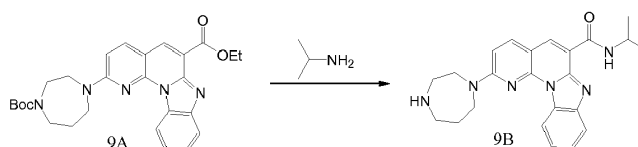
25 A una mezcla de Compuesto 2G (25 mg, 0,064 mmoles) y K₂CO₃ (18 mg, 0,128 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió MeI (11 mg, 0,076 mmoles) y se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriarse, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por pre-HPLC dando el compuesto del título 6A (16 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 403.7 (M+H)+.

Ejemplo 23: Síntesis de ciclopropilamida de ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 5A)

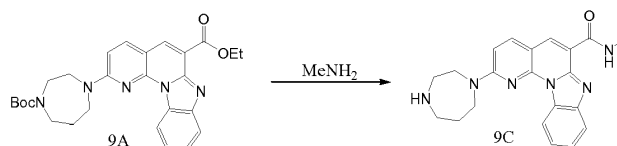
30 Se sintetizó el Compuesto 5E como un sólido amarillo (25 mg) según el procedimiento del Compuesto 4D. LCMS: m/z 401 (M+H)+.

Ejemplo de referencia 24: Síntesis de éster etílico de ácido 2-(4-terc-butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 9A)

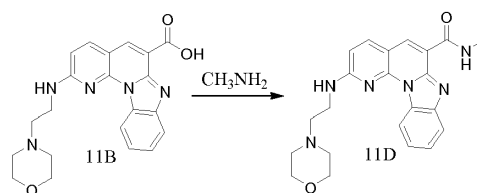
5 A una disolución de SM1 (176 mg, 1 mmol) y SM2 (204 mg, 1 mmol) en 2-metoxietanol (10 ml) se añadió N-Boc-homopiperazina (600 mg, 3 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH=50:1) para conseguir el Compuesto 9A como un aceite marrón (490 mg, 50 % de rendimiento). LCMS: m/z 490 (M+H)+.

Ejemplo 25: Síntesis de isopropilamida de ácido 2-[1,4]diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 9B)

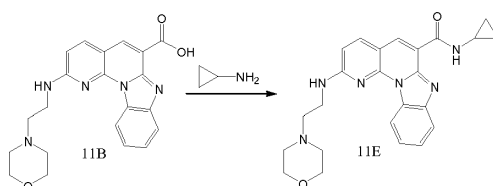
15 Se calentó a reflujo una disolución del Compuesto 9A (100 mg, 0,20 mmoles) y propan-2-amina (295 mg, 5,0 mmoles) en EtOH (10 ml) durante 6 h. Entonces, la mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró. Al residuo se añadió HCl 2 N (1 ml, 2,0 mmoles) en MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por pre-HPLC dando el Compuesto 9B (12 mg, rendimiento = 12 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS: m/z 403 (M+H)+.

Ejemplo 26: Síntesis de metilamida de ácido 2-[1,4]diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 9C)

20 Se sintetizó el Compuesto 9C como un sólido amarillo (20 mg) según el procedimiento del Compuesto 4A. LCMS: m/z 375 (M+H)+.

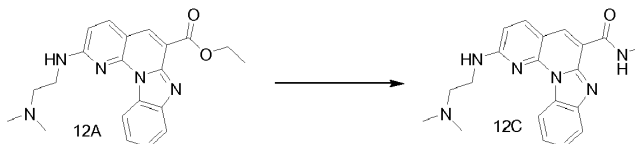
Ejemplo 27: Síntesis de metilamida de ácido 2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 11D)

25 Se sintetizó el Compuesto 11D como un sólido amarillo (40 mg) según el procedimiento del Compuesto 4A. LCMS: m/z 405 (M+H)+.

Ejemplo 28: Síntesis de ciclopropilamida de ácido 2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 11E)

Se sintetizó el Compuesto 11E según el procedimiento del Compuesto 4A.

Ejemplo 29: Síntesis de metilamida de ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 12C)



- 5 Se sintetizó el Compuesto 12C como un sólido amarillo (20 mg) según el procedimiento del Compuesto 4D. LCMS: m/z 363 (M+H)+.

Ejemplo 30: Datos de CI₅₀ basados en célula representativos

Se determinó la actividad inhibidora sobre la proliferación celular de compuestos representativos de la invención usando un ensayo de viabilidad celular de azul de Alamar como se describe a continuación.

- 10 Se sembraron 3000 células cancerosas en 100 ul de medio de cultivo celular en cada pocillo de una placa pretratada con cultivo celular de paredes negras, fondo claro, de 96 pocillos.

Al día siguiente, los compuestos se diluyen sucesivamente (3 veces en medio de cultivo celular) a través de una placa madre de polipropileno de 96 pocillos desde la fila A hasta la fila F, dando 6 concentraciones (10 uM, 3,3 uM, 1,1 uM, 370 nM, 124 nM y 41 nM) para cada compuesto de prueba. Las filas G y H solo contienen DMSO.

- 15 Una vez se hacen las valoraciones, se dispuso el medio en las placas con células y se transfirieron 100 µl de diluciones de fármaco a las placas con células. Después de una incubación de noventa y seis horas a 37 °C, se añadieron 10 ul de disolución de resazurina del kit de viabilidad celular de azul de Alamar (Invitrogen, Carlsbad, CA) al medio y las células se incubaron a 37 °C durante tres horas más. Al final de esta incubación, se midió la producción de resazurina usando el lector de microplacas Spectramax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)

20 **Ejemplo 31: Ensayo de qRT-PCR para la inhibición selectiva de la transcripción de ARN polimerasa I**

Se sembraron 3000 células cancerosas en 100 ul de medio de cultivo celular en cada pocillo de una placa pretratada con cultivo celular de paredes negras, fondo claro, de 96 pocillos.

- 25 Al día siguiente, los compuestos se diluyen sucesivamente (3 veces en medio de cultivo celular) a través de una placa madre de polipropileno de 96 pocillos desde la fila A hasta la fila F, dando 6 concentraciones (10 uM, 3,3 uM, 1,1 uM, 370 nM, 124 nM y 41 nM) para cada compuesto de prueba. Las filas G y H solo contienen DMSO.

Una vez se hacen las valoraciones, se dispuso el medio en las placas con células y se transfirieron 100 µl de diluciones de fármaco a las placas con células. Después de una incubación de noventa y seis horas a 37 °C, se añadieron 10 ul de disolución de resazurina del kit de viabilidad celular de azul de Alamar (Invitrogen, Carlsbad, CA) al medio y las células se incubaron a 37 °C durante tres horas más.

- 30 Al final de esta incubación, se midió la producción de resazurina usando el lector de microplacas Spectramax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)

Se usó el ensayo de transcripción de Pol I para medir la inhibición dependiente de compuesto de la síntesis de ARNr frente a ARNm. Brevemente, este procedimiento utiliza un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativo en tiempo real (qRT-PCR) para cuantificar la cantidad de ARNr y ARNm recién sintetizados en células cancerosas tratadas con los fármacos. El formato de este ensayo es el mismo para todas las líneas celulares probadas. El protocolo de ensayo se describe a continuación.

- 35 Se sembraron 2*10⁵ células cancerosas en 2 ml de medio de cultivo celular en cada pocillo de una placa pretratada con cultivo celular de paredes negras, fondo claro, de 6 pocillos. Al día siguiente, los compuestos se diluyen sucesivamente (5 veces en medio de cultivo celular) en tubos cónicos de 15 ml dando 6 concentraciones (25 uM, 5 uM, 1 uM, 200 nM, 40 nM y 8 nM) para cada compuesto de prueba.

- 45 Una vez se hacen las valoraciones, se dispuso el medio en las placas con células y se transfirieron 2 ml de diluciones de fármaco a las placas con células. Después de dos horas de incubación a 37 °C, se desechó el medio con diluciones de fármaco, las células en la placa se lavaron una vez con 2 ml de PBS helado y se aisló el ARN total de células usando el kit RNAqueous®-Micro Total RNA Isolation (Lechnologies, Carlsbad, CA) según el protocolo del fabricante) y se determinó su concentración usando el reactivo Ribogreen (Life Lechnologies, Carlsbad, CA).

Se midieron niveles relativos de pre-ARNr 45S y ARNm de c-myc usando el conjunto de cebadores-sonda patentado de Applied Biosystems (Foster City, CA) para ARNm de c-myc y el conjunto de cebadores-sonda personalizado (cebador directo: CCGCGCTCTACCTTACCTACCT, cebador inverso: GCATGGCTTAATCTTTGAGACAAG, sonda:

TTGATCCTGCCAGTAGC) para pre-ARNr. El análisis se realizó en el sistema de PCR en tiempo real 7500HT (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Ejemplo 32: Ensayo de transcripción de Pol I libre de células

5 Para medir el efecto directo de compuestos representativos sobre la transcripción de ARN Polimerasa I, se usó un ensayo basado en extracto nuclear. A continuación se describe el protocolo de ensayo.

Se diluyen sucesivamente compuestos (5 veces en medio de cultivo celular) a través de una placa madre de polipropileno de 96 pocillos desde la fila A hasta la fila E, dando 5 concentraciones (50 μ M, 10 μ M, 2 μ M, 400 nM y 80 nM) para cada compuesto de prueba. La fila G solo contuvo DMSO.

10 Una vez se hacen las valoraciones, la mezcla de reacción que consiste en 30 ng/ μ l de molde de ADN correspondiente a la región (-160/+379) en ADNr y 3 mg/ml de extracto nuclear aislado de células HeLa S3 en un tampón que contiene Tris HCl 10 mM a pH 8,0, KCl 80 mM, 0,8 % de poli(alcohol vinílico), 10 mg/ml de α -amanitina se combinó con los compuestos de prueba y se incubó a temperatura ambiente durante 20 min.

15 La transcripción se inició mediante la adición de mezcla de rNTP (New England Biolabs, Ipswich, MA) a una concentración final de 1 mM y se incubó durante una hora a 30 °C. Después se añadió DNasa I y la reacción se incubó adicionalmente durante 2 h a 37 °C. La digestión con DNasa se terminó mediante la adición de EDTA a la concentración final de 10 mM, seguido inmediatamente por 10 min de incubación a 75 °C, y luego las muestras se transfirieron a 4 °C. Los niveles de transcrito resultante se analizaron por qRT-PCR en el sistema de PCR en tiempo real 7500HT (Applied Biosystems, Foster City, CA) usando el siguiente conjunto de cebador-sonda: sonda de Pol I
20 ctctggcctaccggtgaccggcta, cebador directo de Pol I gctgacacgctgtcctctggcg y cebador inverso de Pol I ggctcaagcaggagcgcggc.

Ejemplo 33: Prueba de la inhibición de las transcripciones conducidas por ARN polimerasa I y II

25 Se sembraron células A375 y U87-MG en un formato de 6 pocillos a 2×10^5 células/pocillo durante la noche. Al día siguiente, las células se trataron por una serie de dilución (6 dosis totales: 25 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 200 nM, 40 nM, 8 nM) de compuestos de prueba. Dos horas después de comenzar el tratamiento, las células se lavaron y se lisaron para el aislamiento de ARN que se realizó usando el kit RNAqueous-Mini Total RNA Isolation (Ambion).

30 Se determinaron las concentraciones de ARN resultante usando el kit Quant-iT RiboGreen RNA Assay (Molecular Probes). Se evaluó el efecto sobre la transcripción conducida por ARN polimerasa I y ARN polimerasa II monitorizando los niveles resultantes de pre-ARNr 45S y ARNm de cMYC, respectivamente. Para esto, los presentes inventores realizaron ensayo de qRT-PCR de Taqman usando el kit TaqMan® RNA-to-Ct™ 1-Step (Life Technologies) con conjunto de cebador-sonda personalizado para pre-ARNr 45S (Drygin et al., 2009 Cancer Res 69:7653) y la mezcla de cebador-sonda Hs00153408_m1 (Life Technologies) para ARNm de cMYC. El ensayo se realizó en un sistema de PCR en tiempo real 7500 Fast de Applied Biosystems (ABI) usando el método de cuantificación absoluta. Los datos se analizaron usando el software GraphPad Prism (GraphPad).

Ejemplo 34: Actividad farmacéutica de compuestos representativos

35 Se proporciona inhibición de la proliferación celular representativa del ensayo de azul de Alamar (por ejemplo, Ejemplo 30 en el presente documento) e inhibición de la transcripción de Pol I y II, en la línea celular U-87MG, a partir de datos de PCR cuantitativa (Q-PCR) (Ejemplo 32 y Ejemplo 33) en la Tabla 1.

Tabla 1

Actividad farmacéutica CI_{50}										
Compuesto	A375	A2058	Malme-3M	SK-MEL28	2008	A2780	ES.2	U-87MG	Pol I	Pol II
1A	+++									
2A	+									
2B	+									
2C	++									
2D	++									
2E	+++	+							++	-
2F	++									
2 g	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+

Actividad farmacéutica CI ₅₀										
Compuesto	A375	A2058	Malme-3M	SK-MEL28	2008	A2780	ES.2	U-87MG	Pol I	Pol II
3A	+++									
3B	+++									

+++ indica una actividad inferior a 1 μM ; ++ indica una actividad superior a 1 μM e inferior a 5 μM ; + indica una actividad superior a 5 μM e inferior a 10 μM ; y - indica una actividad superior a 10 μM .

Ejemplo 35: Actividad farmacéutica de compuestos representativos

Se proporciona inhibición de la proliferación celular representativa del ensayo de azul de Alamar (por ejemplo, Ejemplo 30 en el presente documento) en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	ES.2	Hs.294T	WM-115	Hep G2	SKM-1
2G	+++	+++	++	+++	+++
1A	+++	+++	+++	+++	+++
3A				+++	+++
3B				+++	+++

+++ indica una actividad inferior a 1 μM ; y ++ indica una actividad superior a 1 μM e inferior a 5 μM .

5 **Ejemplo 36: Actividad farmacéutica de compuestos representativos**

Se proporciona inhibición de la proliferación celular representativa del ensayo de azul de Alamar (por ejemplo, Ejemplo 30 en el presente documento) en la Tabla 3.

Tabla 3

Línea celular	Compuesto			Línea celular	Compuesto		
	2G	1A	3A		2G	1A	3A
KG-1	+++	+++	+++	DLD-1	+++	++	+++
ML-2	+++	+++	+++	CT26	++	+	+
NB4-Av	+++	+++	+++	LnCAP	++	+	+
NOMO-1	+++	+++	+++	4T1	+	+	+
SKM_1_AV	+++	+++	+++	NCI-H1299	++	++	+
B16-F10	++	+	++	HCT-116	+++	+++	+++
AGS	+++	++	+++	A549	++	+	+
MCF7	++	++	+	PC-3	+++	++	++
MDA-MB-231	+++	++	+++	HT-1080	++	++	+

+++ indica una actividad inferior a 1 μM ; ++ indica una actividad superior a 1 μM e inferior a 5 μM ; + indica una actividad superior a 5 μM e inferior a 10 μM .

Ejemplo 37: Actividad farmacéutica de compuestos representativos

10 Se proporciona inhibición de la proliferación celular representativa del ensayo de azul de Alamar (por ejemplo, Ejemplo 30 en el presente documento) en la Tabla 4.

Tabla 4

Actividad farmacéutica en la línea celular A375													
Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀	Compuesto	Cl ₅₀
4F	***	11D	**	13D	***	3F	***	12C	***	7C	-		
4C	***	4E	**	13F	*	3G	**	5B	*	7F	**		
10E	***	7D	-	13G	***	3H	***	5C	**	7G	-		
9B	**	8B	***	3C	***	3I	**	5E	**	7I	**		
12B	**	8D	***	3D	***	4A	*	5D	*	13E	*		
11C	*	13C	*	3E	**	4D	***	6A	*	7B	-		

*** indica una Cl₅₀ inferior a 1 µM; ** indica una Cl₅₀ superior a 1 µM e inferior a 5 µM; * indica una Cl₅₀ superior a 5 µM e inferior a 10 µM; - indica una Cl₅₀ superior a 10 µM

Ejemplo 38: Actividad farmacéutica de compuestos representativos

Se proporciona inhibición de la proliferación celular representativa del ensayo de azul de Alamar (por ejemplo, Ejemplo 30 en el presente documento) en la Tabla 5.

5

Tabla 5

Cl ₅₀ del compuesto 2G en líneas celulares de ovario					
kuramochi	JHOC7	JHOC9	JHOM1	EF-21	TOV112D
***	***	***	***	***	***

*** indica una Cl₅₀ inferior a 1 µM

Ejemplo 39: Actividad farmacéutica de compuestos representativos

Se proporciona inhibición de la transcripción de Pol I y II representativa, en la línea celular de melanoma maligno A375, a partir de datos de PCR cuantitativa (QPCR) (Ejemplo 31 y Ejemplo 33) en la Tabla 6.

Tabla 6

Cl ₅₀ de Pol I y Pol II		
Compuesto	Pol I	Pol II
3A	****	ND
3D	****	**
12C	***	**
13D	****	****
8B	**	*
10E	**	****

**** indica una Cl₅₀ inferior a 0,5 µM; *** indica una Cl₅₀ entre 0,5 µM y 1 µM; ** indica una Cl₅₀ superior a 1 µM; ND significa no determinado

10 Se proporcionan a continuación los nombres de diversos compuestos:

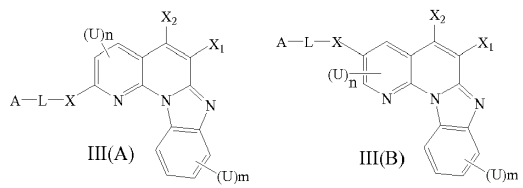
Compuesto	
3A	2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
3B	2-(4-etilpiperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
3C	2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
3D	2-[1,4]Diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo

Compuesto	
3E	2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
3F	2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
3G	2-(2-Imidazol-1-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
3H	2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
3I	2-(2-Metoxi-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo
4F	Metoxi-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
7B	Ácido 3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
7C	(3-Fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona
7D	[1,4]Diazepan-1-il-(3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il)-metanona
7F	(2-Dimetilamino-etil)-amida de ácido 3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
7G	(2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
7I	(2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido 3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
10E	2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,7,11b-triazabenzoc]flúor
11C	Hidrazida de ácido 2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
12B	Hidrazida de ácido 2-(2-dimetilamino-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
13C	Isopropilamida de ácido 3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
13D	(2-Dimetilamino-etil)-amida de ácido 3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
13E	(3-Metoxi-propil)-amida de ácido 3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
13F	(2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
13G	(2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido 3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

La descripción anterior de las realizaciones desveladas se proporciona para permitir que cualquier experto en la materia haga o use la invención. Diversas modificaciones a estas realizaciones serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia, y los principios genéticos descritos en el presente documento pueden aplicarse a otras realizaciones dentro del alcance de las reivindicaciones. Así, debe entenderse que la descripción y dibujos presentados en el presente documento representan una realización presentemente preferida de la invención y son, por tanto, representativas de la materia que es ampliamente contemplada por la presente invención. Se entiende además que el alcance de la presente invención engloba completamente otras realizaciones que pueden llegar a ser obvias para aquellos expertos en la materia y que el alcance de la presente invención está, por consiguiente, limitado solo por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula III(A) o III(B):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en las que

- 5 L es un enlace o alquileno C₁-C₁₀;
 A es un grupo heterocicloalquilo o NR₄R₅,
 en el que R₄ y R₅ son independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₈ o heteroalquilo C₂-C₈,
 en el que R₄ y R₅ se unen opcionalmente para formar un anillo de 3-8 miembros, que opcionalmente contiene uno o más átomos de N o O; y
- 10 X es NR₆,
 en el que R₆ es H o un grupo alquilo C₁-C₈, en el que R₆ se une opcionalmente a R₄ o R₅ para formar un anillo de 3-8 miembros;
 X₁ es CONR₂R₃, en el que R₂ y R₃ están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y heteroalquenilo C₂-C₁₀;
- 15 X₂ es H; y
 (U)_n y (U)_m son independientemente H, halógeno, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, alquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o heteroalquenilo C₂-C₁₀, en el que cada R₇, R₈ y R₉ está seleccionado independientemente de H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, aril C₇-C₁₂-alquilo o heteroaril C₆-C₁₂-alquilo.
- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₆ se une a R₄ o R₅ para formar un anillo de 3-8 miembros.
 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula III(A).
 4. El compuesto que está seleccionado de:
- 25 (i) isopropilamida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico;
 (ii) (1-ciclopropiletil)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico;
 (iii) ciclopropilamida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico;
 (iv) (tetrahidropiran-4-il)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico;
 (v) (5-metilpirazin-2-ilmetil)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico;
- 30 (vi) (3-metiloxetan-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico; o
 (vii) metilamida de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 5. Un método *in vitro* de inhibición de la proliferación celular, que comprende poner en contacto células con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones previas, en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de las células, en el que las células están en una línea de células cancerosas.

6. El método de la reivindicación 5, en el que la línea de células cancerosas es una línea de células de cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer hematopoyético, cáncer colorrectal, cáncer de piel o cáncer de ovario.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de cáncer.
8. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que el cáncer es de mama, pulmón, colorrecto, hígado, páncreas, ganglio linfático, colon, próstata, cerebro, cabeza y cuello, piel, hígado, riñón, sangre o corazón.