

**OLARTEMOURE**

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095925- -00001-0000

Fecha: 2011-08-05 17:16:41

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 329 CTOINFORMACION

Folios: 43

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Ref: Expediente N°. 11-095.925**

**Solicitud de Patente de Invención titulada: "MÉTODOS PARA TRATAR EL  
CANCER"**

**Solicitante: RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY y  
GENZYME CORPORATION.**

**Nuestra Ref: P2011/000139**

**MEMORIAL DE ALCANCE**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar alcance a la solicitud de patente presentada el día de 29 de Julio de 2011, con el fin de allegar al expediente la traducción completa del Capítulo Descriptivo y Reivindicatorio de la solicitud internacional No. PCT/US2010/022625.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE  
CC. No. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexo: Traducción completa de la Patente PCT/US2010/022625

MÉTODOS PARA TRATAR EL CÁNCER

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud Provisional estadounidense No. 61/148,881 presentada el 30 de enero de 2009 y la Solicitud Provisional estadounidense No. 61/240,873 presentada el 9 de septiembre de 2009. El contenido de cada una de estas solicitudes provisionales está incorporado en la presente en su totalidad como referencia.

Las ADN- topoisomerasas son enzimas que se encuentran presentes en los núcleos de células donde allí catalizan el rompimiento y la reunión de las hebras de ADN, lo cual controla el estado topológico del ADN. Recientes estudios además sugieren que las topoisomerasas además están involucradas en regular el superenrollamiento de la plantilla durante la transcripción del ARN. Hay 2 grandes clases de topoisomerasas mamíferas. La ADN- topoisomerasa- I cataliza cambios en el estado topológico del dúplex de ADN mediante la realización transitoria de ciclos unión- rompimiento de la hebra sencilla. En contraste, la topoisomerasa II mamífera altera la topología del ADN llevando a un rompimiento transitorio de la doble hebra ligado a enzima, seguido por el paso y resellado de la hebra. La topoisomerasa II mamífera además ha sido clasificada como Tipo II $\alpha$  y Tipo II $\beta$ . La actividad antitumoral asociada con agentes los cuales son venenos de topoisomerasas está asociada con sus habilidades para estabilizar el complejo escindible enzima- ADN. Esta estabilización inducida por el medicamento del complejo escindible enzima- ADN efectivamente convierte la enzima en un veneno celular.

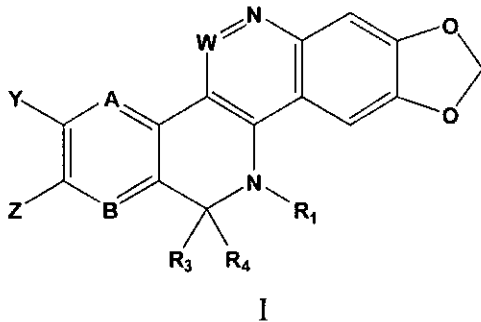
Muchos agentes antitumorales en uso clínico tienen actividad potente como venenos de topoisomerasas II mamífera. Estos incluyen la adriamicina, actinomicina D, daunomicina, VP-16, y VM- 26 (teniposida o epipodofilotoxina). En contraste con el número de medicamentos clínicos y experimentales los cuales actúan como venenos de la topoisomerasa II, actualmente solo hay un número limitado de agentes los cuales han sido identificados como venenos de topoisomerasas I. La camptotecina y sus análogos estructuralmente relacionados están entre los venenos más profundamente estudiados de las topoisomerasas I. Los Bi- y terbenzimidazoles (Chen et al., Cáncer Res. 1993, 53, 1332- 1335; Sun et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 3638- 3644; Kim et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 992- 998), ciertas benzo[c]fenantridininas y alcaloides de proteberberina y sus análogos sintéticos (Makhey et al., Med. Chem. Res. 1995, 5, 1- 12; Janin et

al., J. Med. Chem. 1975, 18, 708- 713; Makhey et al., Bioorg. & Med. Chem. 1996, 4, 781- 791), como también los metabolitos micóticos, bulgareína (Fujii et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 13160- 13165) y saintopina (Yamashita et al., Biochemistry 1991, 30, 5838- 5845) e indolocarbazoles (Yamashita et al., Biochemistry 1992, 31, 12069- 12075) han sido identificados como venenos de la topoisomerasa I. Otros venenos de topoisomerasa han sido identificados incluyendo ciertos compuestos de benzo[i]fenantridina y cinolina (ver La Voie et al., U.S. Pat. No. 6,140,328, y WO 01/32631. Aunque estos compuestos son útiles, son un tanto limitados debido a la baja solubilidad.

Los inhibidores de la Topoisomerasa I aprobados por la F.D.A son los derivados de la camptotecina e incluyen CAMPTOSAR® (irinotecan) e HYCAMTIN® (topotecan). CAMPTOSAR® (irinotecan) está indicado como un componente terapéutico de primera línea en combinación con el 5- fluorouracilo y leucovorin para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. CAMPTOSAR® (irinotecan) además está indicado para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto cuya enfermedad ha recurrido o progresado luego de terapia inicial con fluorouracilo. El SN- 38 es un metabolito activo del irinotecan bien conocido. HYCAMTIN® (topotecan) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer recidivante de pulmón de células pequeñas en pacientes con una respuesta previa completa o parcial y quienes están por lo menos a 45 días del final de la quimioterapia de primera línea. Como se mencionó arriba, estos derivados de camptotecina sufren de baja solubilidad.

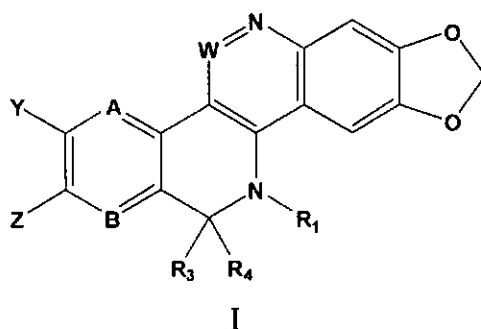
Por ende hay una necesidad por inhibidores de la Topoisomerasa I que no estén basados en camptotecina que sean terapéuticamente efectivos contra el cáncer.

El número de solicitud de patente internacional PCT/US02/36901 discute compuestos de la fórmula I:



que son reportados por tener actividad inhibitoria de la topoisomerasa. Los compuestos de la fórmula I son derivados no camptotecinos, y como tal, no cuentan con ciertos defectos de los derivados basados en camptotecina. El solicitante ha descubierto que los compuestos de la fórmula I son particularmente activos contra ciertos tipos específicos de cánceres (por ejemplo, 5 cáncer de colon, cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCLC), melanoma, cáncer de pulmón NCI- H292, cáncer renal, cáncer de pulmón H1299, cáncer colorectal, cáncer cervical, cáncer de seno, y mieloma múltiple). Los compuestos particularmente preferidos incluyen 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*] 1,6- naftiridina- 6- ona; 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dietilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; y 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etilo]- 5H- 10 dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

Por consiguiente, una realización del invento proporciona un método para tratar un cáncer seleccionado entre cáncer de colon, cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCLC), 15 melanoma, cáncer de pulmón NCI- H292, cáncer renal, cáncer pulmonar H1299, cáncer colorectal, cáncer cervical, cáncer de seno, y mieloma múltiple en un mamífero el cual comprende la administración en un mamífero una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I:



en donde:

A y B son independientemente N ó CH;

W es N ó CH;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo, o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo sustituidos, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos son =O, =S, =NH ó =N- R<sub>2</sub>;

Y y Z son independientemente hidroxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxilo sustituido, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcanoiloxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcanoiloxilo sustituido, - O- P(=O)(OH)<sub>2</sub>, u -O- C(=O) NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>; o Y y Z junto con los átomos de carbono cíclicos a los cuales están unidos forman un anillo de alquilendioxi con entre 5 a 7 átomos cíclicos.

R<sub>1</sub> es un - (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con uno o más grupos solubilizantes;

R<sub>2</sub> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido; y

R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente cada uno (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido; o R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo N'- {(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo} piperazino, pirrolidino, o piperidino, dicho anillo puede opcionalmente ser sustituido con uno o mas arilos, heteroarilos, o heterociclos;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable o profármacos de los mismos.

El invento además proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer (cáncer de colon, cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCLC), melanoma, cáncer de pulmón NCI- H292, cáncer renal, cáncer de pulmón H1299, cáncer colorectal, cáncer cervical, cáncer de seno, y mieloma múltiple) que comprende un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula I es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*] 1,6- naftiridina- 6- ona; y 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N- metilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; and 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

El invento además proporciona un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o profármacos de los mismos para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico del cáncer (cáncer de colon, cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCLC), melanoma, cáncer de pulmón NCI- H292, cáncer renal, cáncer de pulmón H1299, cáncer colorectal, cáncer cervical, cáncer de seno, y mieloma múltiple).

El invento además proporciona un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o profármacos de los mismos para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento del cáncer (cáncer de colon, cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCLC), melanoma, cáncer de pulmón NCI- H292, cáncer renal, cáncer pulmonar H1299, cáncer colorectal, cáncer cervical, cáncer de seno, y mieloma múltiple) en un mamífero.

### Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra el volumen promedio del tumor de ratones tratados con el Compuesto 2 sal de citrato vs. HCT- 116.

5 La Figura 2 muestra el volumen promedio del tumor de ratones tratados con el Compuesto 2 sal de citrato (IP; QOD×3 por 2 ciclos) o Docetaxel (IV; QOD×3) vs. NCI- H460.

La Figura 3 muestra el volumen promedio del tumor de ratones tratados con el Compuesto 2 sal de citrato (IP) o Irinotecan (IP) vs. NCI- H460.

10 La Figura 4 muestra el volumen promedio del tumor de ratones tratados con el Compuesto 2 sal de citrato (IP; QOD×3 por 2 ciclos) o Irinotecan (IV; Q4D×3) vs. HT- 29.

La Figura 5 muestra el volumen promedio del tumor de ratones tratados con el Compuesto 2 sal de citrato (IP) vs. Agentes Comparadores (IP) en NCI- H460.

15 La Figura 6 muestra el volumen promedio del tumor de ratones tratados con el Compuesto 2 sal de citrato vs. Agentes Comparadores en Tumor de Seno Humano MDA- MB- 231.

La Figura 7 muestra el volumen promedio del tumor de ratones tratados con el Compuesto 2 sal de citrato vs. Tumor Colorectal Humano HCT- 116.

### Descripción Detallada.

20 Las siguientes definiciones son usadas, a menos que se describan de otra manera.

“(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo” denota tanto las cadenas de carbono lineales como ramificadas con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6, átomos de carbono, pero referencia a un radical por sí solo, tal como un “propilo”, abarca solamente el radical de cadena lineal, mientras que un isómero de cadena ramificada tal como un “isopropilo” es referido de manera específica.

5 “(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo sustituido” es un grupo alquilo de la fórmula (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo como se definió arriba en el que uno o más (por ejemplo 1 ó 2) átomos de carbono en la cadena alquilo han sido reemplazados con un heteroátomo independientemente seleccionado entre - O- , - S- y NR- (en donde R es hidrógeno o C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo) y/o en el que el grupo alquilo es sustituido por 1 a 5 substituyentes independientemente seleccionados entre (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxycarbonilo (por ejemplo -  
30 CO<sub>2</sub>Me), ciano, halo, hidroxí, oxo (=O), carboxi (COOH), ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, nitro, y - NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser los mismos o diferentes y son escogidos entre

hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico. Los grupos alquilo ( $C_1$ -  $C_6$ ) sustituidos son ejemplificados, por ejemplo, mediante grupos tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, 2- aminoetilo, 3- aminopropilo, 2- metilaminoetilo, 3- dimetilaminopropilo, 2- carboxietilo, alquilaminas hidroxiladas, tales como 2- hidroxiaminoetilo, y grupos similares. Los grupos alquilo ( $C_1$ -  $C_6$ ) sustituidos específicos son grupos alquilos ( $C_1$ -  $C_6$ ) sustituidos con uno o más substituyentes de la fórmula -  $NR_aR_b$  en donde  $R_a$  y  $R_b$  juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno. Ejemplos específicos de tales anillos heterocíclicos incluyen piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino. Otros grupos específicos de alquilo ( $C_1$ -  $C_6$ ) sustituidos son grupos ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo sustituidos con uno o más anillos heterocíclicos que contienen oxígeno unidos por carbono. Ejemplos específicos de tales anillos heterocíclicos oxigenados son, por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4- dioxano, y grupos similares.

“(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxilo” se refiere a grupos de la fórmula (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo- O- , donde (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo es tal cual se define en la presente. Grupos alcoxilo específicos incluyen, como forma de ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, iso- propoxilo, n- butoxilo, sec- butoxilo, n- pentoxilo, n- hexoxilo, 1,2- dimetilbutoxilo, y grupos similares.

“Alcoxilo sustituido (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)” se refiere a un grupo alquilo- O- sustituido en el que el alquilo (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) substituido es tal cual se definió anteriormente. El alcoxilo sustituido (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) está ejemplificado por grupos tales como O- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  $NR_aR_b$ , O- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  $CHR_aR_b$ , u O- CH<sub>2</sub>- CHOH- CH<sub>2</sub>- OH, y grupos similares. Los grupos específicos alcoxilo (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) sustituidos son (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilos sustituidos con uno o más substituyentes de la fórmula -  $NR_aR_b$  en donde  $R_a$  y  $R_b$  juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico. Ejemplos específicos de tales anillos heterocíclicos incluyen piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino. Otros grupos específicos de alcoxilo (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) sustituidos son grupos alcoxilo (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) sustituidos con uno o más anillos heterocíclicos que contienen oxígeno unidos por carbono. Ejemplos específicos de anillos substituyentes heterocíclicos oxigenados son, por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4- dioxano, y grupos similares. Ejemplos específicos de tales anillos heterocíclicos son, por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4- dioxano, y grupos similares.

“(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcanoiloxilo” incluyen, como forma de ejemplo, formiloxilo, acetoxi, propanoiloxi, iso- propanoiloxi, n- butanoiloxi, *Pert*- butanoiloxi, *sec*- butanoiloxi, n- pentanoiloxi, n- hexanoiloxi, 1,2- dimetilbutanoiloxi y grupos similares.

“Alcanoiloxi (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) sustituido” se refiere a un grupo alcanoiloxilo donde uno o más (por ejemplo 1 o 2) átomos de carbono en la cadena alquilo han sido reemplazados con un heteroátomo seleccionado independientemente entre -O-, -S- y NR- (en donde R es hidrógeno o C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo) y/o donde el grupo alquilo es sustituido por 1 a 5 substituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxicarbonilo (por ejemplo - CO<sub>2</sub> Me), ciano, halo, hidroxilo, oxo (=O), carboxi (COOH), ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxti, nitro, y - NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser el mismo o diferentes y son escogidos a partir de hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico. Alcanoiloxi (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) sustituido está ejemplificado por grupos tales como -O- C(=O)CH<sub>2</sub>- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, y O- C(=O)- CHOH- CH<sub>2</sub>- OH. Grupos específicos de alcanoiloxilo (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) sustituidos son grupos en donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno y oxígeno tales como piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4- dioxanilo, y grupos similares.

Arilo denota un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico orto- fusionado teniendo entre nueve a diez átomos cíclicos en los cuales al menos un anillo es aromático. Ejemplos de arilo incluye fenilo, indenilo, y naftilo.

Heteroarilo abarca un radical unido por un carbono cíclico a un anillo aromático monocíclico que contiene de 5 a 6 átomos cíclicos los cuales consisten de carbono y uno a cuatro heteroátomos cada uno seleccionado entre oxígeno no peróxido, azufre, y N(X) donde X puede estar ausente o es H, O, (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) alquilo, fenilo o benzilo, como también un radical de heterociclo bicíclico orto- fusionado con entre ocho y diez átomos cíclicos derivados entre los mismos, particularmente un benzo derivado o uno derivado mediante la unión de un diradical de propileno, trimetileno, o tetrametileno al mismo. Ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o su N- óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N- óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N- óxido) y quinolilo (o su N- óxido).

El término “heterocíclico” se refiere a un grupo monovalente no aromático cíclico parcialmente insaturado o saturado el cual contiene por lo menos un heteroátomo, preferiblemente 1 a 4 heteroátomos, seleccionados del nitrógeno ( $\text{NR}_x$ , donde  $\text{R}_x$  es hidrógeno, alquilo, o un enlace directo en el punto de unión del grupo heterocíclico), azufre, fósforo, y oxígeno dentro de por lo menos un anillo cíclico y el cual puede ser monocíclico o multicíclico. Tales grupos heterocíclicos preferiblemente contienen de 3 a 10 átomos. El punto de unión del grupo heterocíclico puede ser un átomo de carbono o nitrógeno. Este término además incluye grupos heterocíclicos fusionados a un grupo arilo o heteroarilo, dado el punto de unión está sobre un anillo que contiene heteroátomos no aromáticos. Grupos heterocíclicos representativos incluyen, a manera de ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, indonil- 3- ilo, 2- imidazolinilo, 1,2,3,4- tetrahidroisoquinolino- 2- ilo, quinuclidinilo y similares.

“Ariloxi” se refiere a a un grupo de la fórmula arilo- O- , donde arilo es como se define en la presente. Ejemplos de grupos ariloxi incluyen, fenoxi y 1- naftiloxi.

“Heteroariloxi” se refiere a un grupo de la fórmula heterociclo- O- , donde heterociclo es tal cual se define en la presente. Ejemplos de grupos heteroariloxi incluye, 3- piperidiloxi, 3- furiloxi, y 4- imidazoiloxi.

“Heterociclooxi” se refiere a un grupo de la fórmula heterociclo- O- , donde heterociclo es tal cual se define en la presente. Ejemplos de grupos heterociclooxi incluye, 4- morfolinooxi y 3- tetrahidrofuranioloxi.

“Arilalquilo” se refiere a un grupo de la fórmula arilo- ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_6$ )alquilo- , donde arilo y ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_6$ ) alquilo son tal cual se definen en la presente.

“Heteroarilalquilo” se refiere a un grupo de la fórmula heteroarilo- ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_6$ ) alquilo - , donde heteroarilo y ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_6$ ) alquilo son tal cual se definen en la presente.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo de la fórmula heterociclo- ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_6$ ) alquilo - , donde heterociclo y ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_6$ ) alquilo son tal cual se definen en la presente.

“La cantidad efectiva” o “la cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del compuesto para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado para la mayoría de pacientes o individuos. En el contexto del tratamiento del cáncer, una cantidad no tóxica no necesariamente significa que un agente tóxico no sea utilizado, pero en cambio significa la administración de una cantidad tolerable y suficiente

para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado en un paciente o individuo. La cantidad efectiva de un compuesto farmacológicamente activo puede variar dependiendo de la ruta de administración, como también de la edad, peso, y género del individuo al cual el medicamento o agente farmacológicamente activo está siéndole administrado. Aquellos expertos en la materia, dados los beneficios de la presente divulgación, podrían fácilmente determinar las cantidades efectivas adecuadas al tomar en cuenta el metabolismo, la biodisponibilidad, y otros factores que afecten el nivel en plasma de un compuesto luego de la administración dentro de rangos de unidades de dosis divulgadas en la presente para diferentes rutas de administración.

“Tratamiento” o “el tratar” se refieren a cualquier manera en la cual los síntomas de una condición, desorden o enfermedad son mejorados o de otra manera beneficiosamente alterados. En el contexto del tratar los cánceres puestos en evidencia aquí, el cáncer puede ser de inicio, recidivante o refractario. No se requiere de la erradicación completa de la condición, desorden o enfermedad. El mejoramiento de los síntomas de un desorden particular se refiere a una disminución de los síntomas, bien sean permanentes o temporales, que pueden ser atribuidos a o asociados con la administración de una composición terapéutica del presente invento o de los métodos correspondientes y terapias combinadas. El tratamiento además comprende el uso farmacéutico de las composiciones de acuerdo con los métodos aquí divulgados.

“Mamíferos” como se utiliza en la presente incluye humanos.

“Profármacos” como se usa en la presente, se refiere a cualquier compuesto que cuando es administrado a un sistema biológico genera la sustancia del medicamento, es decir, ingrediente activo de la fórmula I o una sal del mismo, como resultado de una(s) reacción(es) química(s) espontánea, reacción (es) químicas catalizadas por enzima, fotólisis, y/o reacción (es) químicas metabólicas. Un profármaco es por ende un análogo modificado o forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

“Grupo(s) solubilizante(s)  $R_z$ ” es un sustituyente que incrementa la solubilidad del agua del compuesto de la fórmula I comparado con el compuesto correspondiente careciendo del sustituyente R. Ejemplos de grupos solubilizantes incluyen sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo ( $C_1$ -  $C_6$ ) sustituido, ( $C_1$ -  $C_6$ ) alcóxicarbonilo (por ejemplo -  $CO_2Me$ ), ciano, halo, hidroxilo, oxo ( $=O$ ), carboxi ( $COOH$ ), ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, nitro, y -  $NR_aR_b$ , donde  $R_a$  y  $R_b$  pueden ser el mismo o diferentes y son escogidos entre

hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

Los grupos  $R_1$  específicos son ejemplificados mediante, por ejemplo, grupos tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, 2- aminoetilo, 3- aminopropilo, 2- metilaminoetilo, 3- dimetilaminopropilo, 2- carboxietilo, alquilaminas hidroxiladas, tales como 2- hidroxiaminoetilo, y grupos similares. Otros grupos  $R_1$  específicos son grupos alquilo ( $C_1$ -  $C_6$ ) sustituidos con uno o más substituyentes de la fórmula -  $NR_aR_b$  donde  $R_a$  y  $R_b$  juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno o grupos alquilo ( $C_1$ -  $C_6$ ) sustituidos con uno o más anillos heterocíclicos que contienen oxígeno. Ejemplos específicos de tales anillos heterocíclicos incluyen piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino. Aún otros grupos específicos  $R_1$  son grupos alquilo ( $C_1$ -  $C_6$ ) sustituidos con uno o más anillos heterocíclicos que contienen oxígeno unidos por carbonos. Ejemplos específicos de tales anillos heterocíclicos oxigenados son, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4- dioxanilo, y grupos similares.

Los valores específicos enumerados a continuación para radicales, substituyentes, y rangos, son solamente a manera de ilustración; estos no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los rangos definidos para los radicales y substituyentes.

Específicamente, ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec- butilo, pentilo, 3- pentilo, o hexilo.

Específicamente, ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso- butoxi, sec- butoxi, pentoxi, 3- pentoxi, o hexoxi.

Un valor específico para A es CH.

Otro valor específico para A es N.

Un valor específico para B es N.

Otro valor específico para B es CH.

Otro valor específico para W es N.

Otro valor específico para W es CH.

Un valor específico para Y es OH.

Otro valor específico para Y es ( $C_1$ -  $C_6$ ) alcoxi.

Otro valor específico para Y es -  $OCH_3$

Otro valor específico para Y es ( $C_1$ -  $C_6$ ) alcoxi sustituido.

Otro valor específico para Y es - OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

Otro valor específico para Y es - OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Otro valor específico para Y es - O- CH<sub>2</sub>- CHOH- CH<sub>2</sub>- OH.

5 Otro valor específico para Y es - O- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son hidrógeno o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo.

Otro valor específico para Y es - O- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> juntos con el nitrógeno al cual ellos están unidos forman un anillo piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino.

Otro valor específico para Y es - O- C(=O)CH<sub>2</sub>- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

10 Otro valor específico para Y es - O- C(=O)- CHOH- CH<sub>2</sub>- OH.

Otro valor específico para Y es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con uno o más anillos de tetrahydrofurano, tetrahydropirano, o 1,4- dioxano.

Otro valor específico para Y es - O- C(=O)CH<sub>2</sub>- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

Un valor específico para Z es OH.

15 Otro valor específico para Z es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxi.

Otro valor específico para Z es OCH<sub>3</sub>.

Otro valor específico para Z es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxi sustituido.

Otro valor específico para Z es - OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

Otro valor específico para Z es - OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

20 Otro valor específico para Z es - O- CH<sub>2</sub>- CHOH- CH<sub>2</sub>- OH.

Otro valor específico para Z es - O- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son hidrógeno o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo.

Otro valor específico para Z es - O- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> juntos con el nitrógeno al cual estos están unidos forman un anillo piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino.

Otro valor específico para Z es - O- C(=O)- CHOH- CH<sub>2</sub>- OH.

Otro valor específico para Z es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con uno o más anillos de tetrahydrofurano, tetrahydropirano, o 1,4- dioxano.

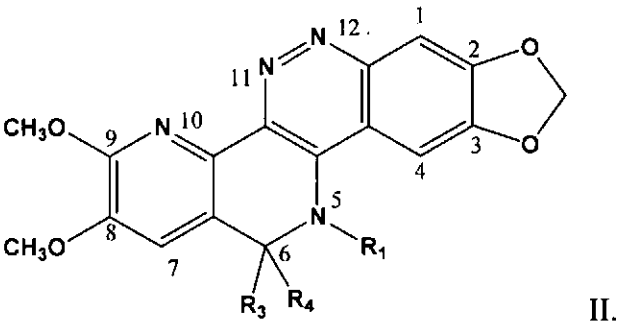
Otro valor específico para Z es - O- C(=O)CH<sub>2</sub>- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

30 Un valor específico para R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> is H.

Otro valor específico para R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos es =O.

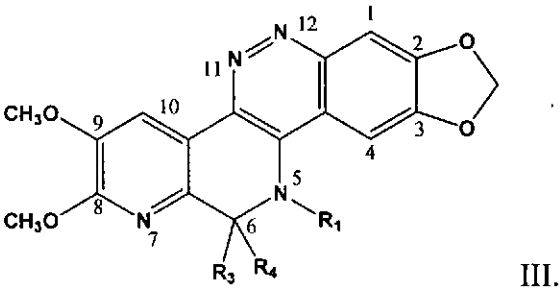
- Otro valor específico para R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos es = S.
- Otro valor específico para R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos es = NH.
- Otro valor específico para R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos es = N- R<sub>2</sub>
- Otro valor específico para R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos es = N- R<sub>2</sub> donde R<sub>2</sub> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo.
- 5 Otro valor específico para R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos es = N- R<sub>2</sub> donde R<sub>2</sub> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo sustituido.
- Otro valor específico para R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo
- Otro valor específico para R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo sustituido.
- Otro valor específico para R<sub>3</sub> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo y R<sub>4</sub> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo sustituido.
- 10 Otro valor específico para R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo sustituido.
- Un valor específico para R<sub>1</sub> es 2- hidroxietilo.
- Otro valor específico para R<sub>1</sub> es 2- aminoetilo.
- Otro valor específico para R<sub>1</sub> es 2- (N,N'- dimetilamino)etilo.
- Otro valor específico para R<sub>1</sub> es 2- (N,N'- dietilamino)etilo.
- 15 Otro valor específico para R<sub>1</sub> es 2- (N,N'- dietanolamino)etilo de la fórmula -CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- N(-CH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>- OH)<sub>2</sub>.
- Otro valor específico para R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es un (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, mercapto, carboxi, amino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, o 1,4- dioxano.
- 20 Otro valor específico para R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es un (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo con 2 a 4 átomos de carbono y sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, mercapto, carboxi, amino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, o 1,4 dioxano.
- Otro valor específico para R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son hidrógeno o
- 25 (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo.
- Otro valor específico para R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> juntos con el nitrógeno al cual estos están unidos forman un piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o anillo de tiomorfolino.
- Un compuesto específico de la fórmula (I) es el compuesto 11,12- dihidro- 2,3- dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [2- (dimetilamino)etilo]- 5,6,11- triazacriseno- 12- ona, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.
- 30

Un compuesto específico de la fórmula I es un compuesto de la fórmula II:

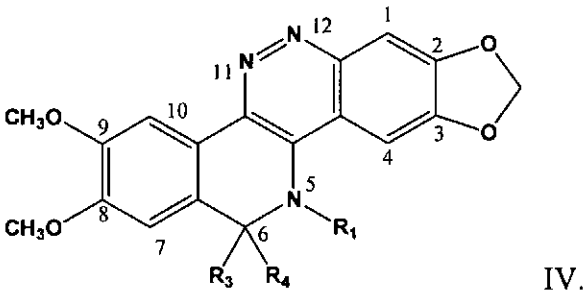


Otro compuesto específico de la fórmula I es un compuesto de la fórmula III:

5

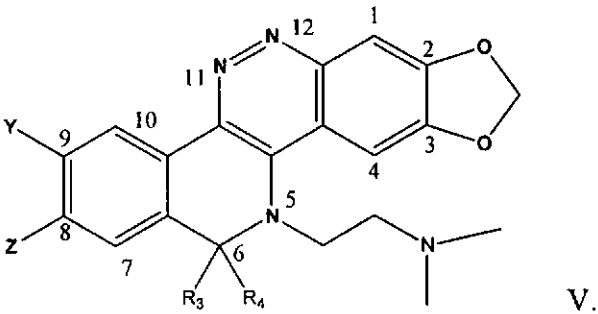


Otro compuesto específico de la fórmula I es un compuesto de la fórmula IV:

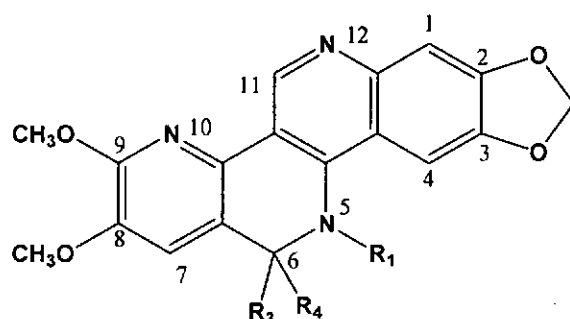


10

Otro compuesto específico de la fórmula I es un compuesto de la fórmula V:

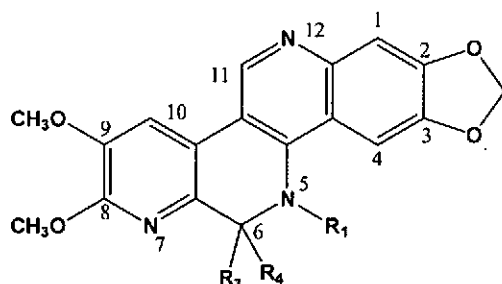


Otro compuesto específico de la fórmula I es un compuesto de la fórmula VI:



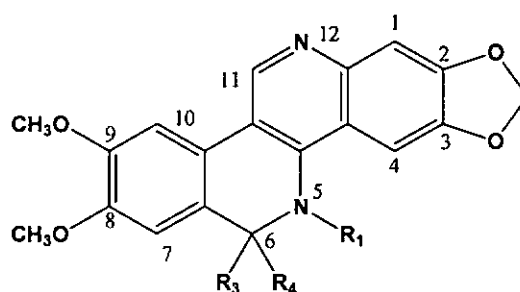
VI.

Otro compuesto específico de la fórmula I es un compuesto de la fórmula VII:



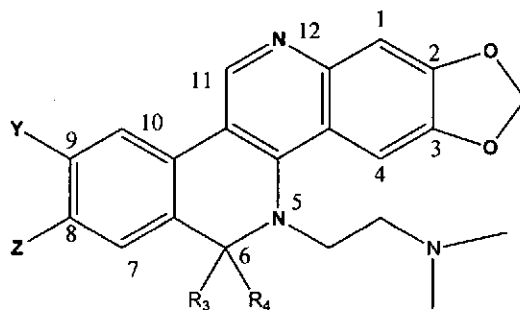
VII.

Otro compuesto específico de la fórmula I es un compuesto de la fórmula VIII:



VIII.

Otro compuesto específico de la fórmula I es un compuesto de la fórmula IX:



IX.

Otro compuesto específico de la fórmula I es cualquiera de los compuestos anteriores de las fórmulas II- IX como una sal farmacéuticamente aceptable. Compuestos específicos útiles para los métodos de tratamiento del cáncer (por ejemplo cáncer de colon, cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCLC), melanoma, cáncer de pulmón NCI- H292, cáncer renal, cáncer pulmonar H1299, cáncer colorectal, cáncer cervical, cáncer de seno, y mieloma múltiple) y

composiciones farmacéuticas correspondientes a la presente divulgación incluyen 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*] 1,6- naftiridina- 6- ona; 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos. Un compuesto de la

5 fórmula I que ha encontrado ser particularmente activo contra células de cáncer de colon y células de mieloma múltiple es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N- metilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona (2); o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de de los mismos.

En una realización del invento, el cáncer es el cáncer de colon, cáncer de células no

10 pequeñas de pulmón (NSCLC), cáncer cervical, cáncer de seno, o mieloma múltiple.

En una realización del invento, el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón NCI- H292, cáncer renal, cáncer pulmonar H1299, o cáncer colorectal.

En una realización del invento, el cáncer es cáncer pulmonar de células no pequeñas, melanoma, cáncer pulmonar, o cáncer renal.

15 En una realización del invento, el cáncer es cáncer colorectal, cáncer cervical, o cáncer de seno.

El compuesto de la fórmula I puede ser preparado como se describió en la solicitud de patente internacional número PCT/US02/36901, el contenido el cual es incorporado como referencia en su totalidad.

20 En casos donde los compuestos son suficientemente alcalinos o ácidos para formar sales ácidas o alcalinas no tóxicas estables, la administración de los compuestos como sales puede ser apropiada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición ácida orgánicas formadas con ácidos las cuales forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilate, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato,  $\alpha$ - cetoglutarato, y  $\alpha$ - glicerofosfato. Sales inorgánicas adecuadas además pueden ser formadas, las

5 cuales incluyen las sales de hidrocloreuro, sulfato, nitrato, bicarbonato, y carbonato.

Salas farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas usando procedimientos estándar bien conocidos en la materia, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto suficientemente alcalino tal como una amina con un ácido adecuado proporcionando así un anión

30 fisiológicamente aceptable. Sales de ácidos carboxílicos de metales alcalinos, como por ejemplo,

sodio, potasio o litio, o de metales alcalinotérreos, como por ejemplo calcio, además pueden ser hechos.

Las composiciones de la presente revelación pueden ser fórmuladas de una manera convencional utilizando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. El  
5 vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier vehículo conocido en el estado de la técnica incluyendo aquellos descritos en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985). Las composiciones farmacéuticas de los compuestos divulgados en la presente pueden ser preparadas mediante formas convencionales conocidas en el estado de la técnica incluyendo, por ejemplo, mezclar al menos un compuesto  
10 divulgado en la presente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos divulgados en la presente también pueden formularse para entrega sostenida según los métodos bastante conocidos para aquellos de habilidad ordinaria en el estado de la técnica. Ejemplos de tales formulaciones pueden encontrarse en las patentes  
estadounidenses 3,119,742, 3,492,397, 3,538,214, 4,060,598, y 4,173,626.

15 Por ende, los compuestos de la presente divulgación pueden ser fórmulados para su administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenoso, intramuscular o subcutáneo), rectal, en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación, o los compuestos activos pueden ser fórmulados para administración tópica.

Por ende, los presentes compuestos pueden ser sistémicamente administrados, por  
20 ejemplo, oralmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Estos pueden ser encerrados en cápsulas con cubierta de gelatina dura o suave, pueden ser comprimidas en tabletas, o pueden ser incorporadas directamente con la comida de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede ser combinado con uno o más excipientes y utilizado en la forma de  
25 tabletas comestibles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixirs, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener por lo menos un 0.1% del compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y las preparaciones pueden, por supuesto, ser variadas y pueden oscilar, de manera conveniente, entre un 2 y 60% del peso aproximadamente de una forma de dosificación por unidad dada. La cantidad de compuesto  
30 activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal, que un nivel de dosis efectivo se lograría.

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas, y similares además pueden contener los siguientes: aglomerantes tales como la goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrador tal como el almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante tal como el estearato de magnesio; y un agente endulzante tal como sucrosa, fructosa, lactosa o aspartame o un agente saborizante tal como la menta, aceite de gaulteria, o saborizante de cereza pueden ser adheridos. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, además de los tipos de materiales arriba descritos, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros variados materiales pueden estar presentes como revestimientos o de otra forma modificar la forma física de la unidad de forma sólida farmacéutica. Por ejemplo, tabletas, píldoras, o cápsulas pueden ser revestidas con gelatina, cera, laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sucrosa o fructosa como un agente endulzante, metilo y propilparabenes como preservativos, una tintura y saborizante como cereza o sabor a naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y substancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede ser incorporado en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo además puede ser administrado intravenosa o intraperitonealmente mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales pueden ser preparadas en agua, opcionalmente mezcladas con surfactante no tóxico. Las dispersiones además pueden ser preparadas en glicerol, polietilenglicoles, triacetina, y mezclas de éstas y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosis farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones acuosas estériles o dispersiones o polvos estériles que tengan el ingrediente activo los cuales son adaptados para las preparaciones extemporáneas de inyecciones estériles o soluciones inyectables o dispersiones, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosis debe ser estéril, fluida y estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador líquido o vehículo puede ser un solvente o un medio de dispersión líquido que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerol no tóxicos, y

mezclas adecuadas de las mismas. La fluidez apropiada puede ser mantenida, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de las partículas requeridas en el caso de dispersiones o mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser producida por medio de la acción de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, amortiguadores o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede darse mediante el uso de agentes que retarden la absorción dentro de las composiciones, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles son preparadas mediante la incorporación de compuestos activos en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, como se requiere, seguido por una esterilización por filtro. En el caso de talcos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos específicos de preparación son el secado al vacío y técnicas de liofilización, lo cual rinde un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones filtradas estérilmente.

Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden ser aplicados en forma pura, por ejemplo, cuando estos son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos sobre la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, el cual puede ser un sólido o un líquido.

Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como el talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y los similares. Los vehículos de líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua- alcohol/glicol, en el cual los presentes compuestos pueden ser disueltos o dispersados a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de surfactantes no tóxicos. Adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales pueden ser añadidos para optimizar las propiedades para un dado uso. Las composiciones líquidas resultantes pueden ser aplicadas a partir de almohadillas absorbentes, utilizadas para impregnar vendajes y otros apósitos o roceado sobre el área afectada usando atomizadores de tipo bomba o aerosol.

Espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales de ácidos grasos y ésteres, alcoholes ácidos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados además

pueden ser empleados con vehículos líquidos para formar pastas para untar, géles, ungüentos, jabones, y similares, para la aplicación directamente sobre la piel del usuario.

Ejemplos de composiciones dermatológicas útiles las cuales pueden ser utilizadas para aplicar los compuestos de la fórmula I sobre la piel son conocidos en el estado de la técnica; por ejemplo, ver Acquet et al. (U.S. Pat. No. 4,608,392), Geria (U.S. Pat. No. 4,992,478), Smith et al. (U.S. Pat. No. 4,559,157) and Wortzman (U.S. Pat. No. 4,820,508).

Dosis útiles de los compuestos de la fórmula I pueden ser determinados mediante la comparación de sus actividades *in vitro* e *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosis efectivas en ratones, y otros animales, a los humanos son conocidos en el estado de la técnica; por ejemplo, ver U.S. Pat. No. 4,938,949.

Generalmente, la concentración del compuesto(s) de la fórmula I en una composición líquida, tal como una loción, oscilará entre 0.1 - 25 % por peso aproximadamente, preferiblemente entre 0.5 - 10 % por peso aproximadamente.

La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un talco serán entre 0.1- 5 % por peso aproximadamente, preferiblemente entre 0.5- 2.5 % por peso aproximadamente.

La cantidad del compuesto, o una sal activa o derivada del mismo, requerida para el uso en tratamiento variará no solo con la sal en particular seleccionada sino con la ruta de administración, la naturaleza de la condición siendo tratada y la edad y condición del paciente y por último será a discreción del clínico o médico encargado.

Sin embargo, en general una dosis adecuada oscilará entre 0.5 a 100 mg/kg aproximadamente, por ejemplo, de 10 a 75 mg/kg de peso corporal al día aproximadamente, como por ejemplo de 3 a 50 mg por kilogramo de peso corporal del recipiente por día aproximadamente, preferiblemente en un rango de 6 a 90 mg/kg/día, más preferiblemente en un rango de 15 a 60 mg/kg/día.

El compuesto puede ser administrado de manera conveniente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, conteniendo entre 5 y 1000 mg, convenientemente entre 10 y 750 mg, más convenientemente, entre 50 y 500 mg del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Idealmente, el ingrediente activo debería ser administrado para alcanzar unas concentraciones pico en plasma del compuesto activo entre 0.5 y 75  $\mu$ M aproximadamente, preferiblemente, entre 1 y 50  $\mu$ M, y de manera más preferible, entre 2 y 30  $\mu$ M

aproximadamente. Este puede ser alcanzado, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución de 0.05 a 5% del ingrediente activo, opcionalmente en salina, o administrada oralmente como un bolo que contenga de 1- 100 mg del ingrediente activo. Los niveles sanguíneos deseables pueden ser mantenidos mediante infusión continua para proporcionar de 5 0.01- 5.0 mg/kg/hr mediante infusiones intermitentes que contengan de 0.4- 15 mg/kg del ingrediente (s) activo.

La dosis deseada convenientemente puede ser presentada en una dosis individual o como dosis divididas administradas en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub- dosis por día. La sub- dosis en sí puede además ser dividida, por ejemplo, en un número de 10 administraciones discretas más o menos espaciadas; tales como inhalaciones múltiples de un insuflador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

**Prueba A**

La habilidad de un compuesto para inhibir el crecimiento de células cancerígenas fue 15 evaluada utilizando el ensayo de screening de 60- células del programa de descubrimiento de medicamentos anticancerígenos DTP en el Instituto Nacional de Cáncer (Estados Unidos). Los resultados de este ensayo para las líneas celulares de leucemia RPMI- 8266 y las líneas celulares cancerígenas de colon HT29 y HCT- 116 son mostradas abajo.

| Linea Celular | GI <sub>50</sub>        | TGI                     | LC <sub>50</sub>        |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| RPMI- 8226    | 1.00 x 10 <sup>-8</sup> | 1.00 x 10 <sup>-4</sup> | 1.00 x 10 <sup>-4</sup> |
| HT29          | 1.30 x 10 <sup>-8</sup> | 3.21 x 10 <sup>-6</sup> | 1.46 x 10 <sup>-5</sup> |
| HCT- 116      | 1.00 x 10 <sup>-8</sup> |                         |                         |

20 La habilidad de un compuesto para inhibir el crecimiento de células cancerígenas además puede ser evaluada como se describe abajo en el ensayo B.

**Prueba B**

25 Para los ensayos de células tumorales humanas CFU, las líneas celulares que se cultivan como monocapas, MDA- MB- 231, HCT116, HT29, NCI- H460, KB3- 1 y KBV- 1 fueron cultivadas en medio RPMI (Invitrogen/Gibco, Grand Island, NY) suplementadas con 5% de suero

fetal bovino (Invitrogen/Gibco, Grand Island, NY). La línea celular RPMI- 8226 se cultiva en suspensión.

Para los ensayos de células tumorales humanas CFU, células RPMI- 8226 fueron cultivadas en 0.35% de agar en un medio DMEM- F12 suplementado con 10% de suero fetal bovino.

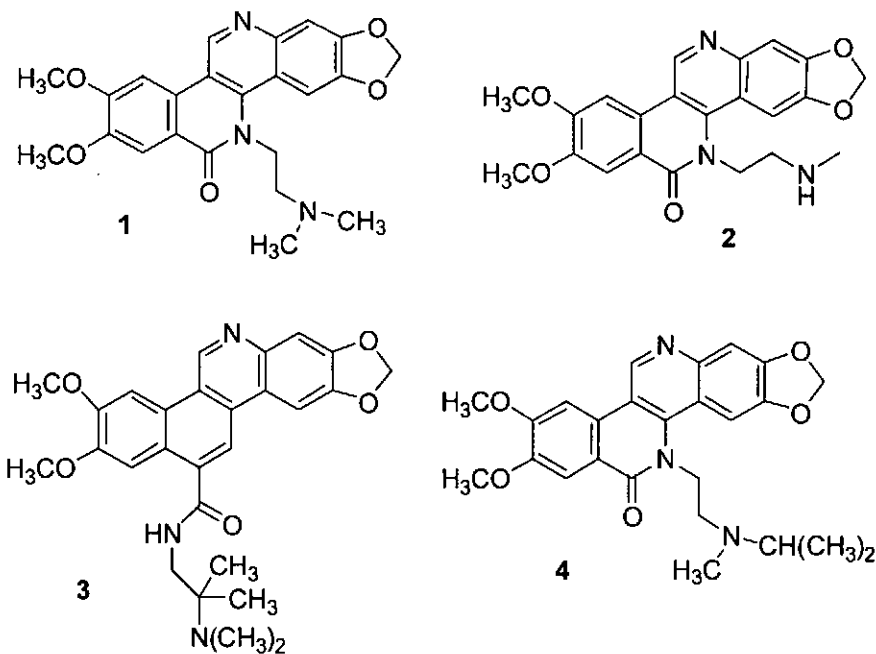
Para experimentos, células tumorales humanas ( $1 \times 10^3$ ) fueron sembradas en placas de 6 pozos en medio suplementado con 5% o 10% de suero fetal bovino. Los compuestos fueron evaluados en concentraciones por encima del rango entre 0.01 y 100 nanomolar en intervalos semilogarítmicos abarcando 5 intervalos logarítmicos junto con pozos de control sin tratar.

En experimentos posteriores, en algunos casos los rangos de concentraciones fueron refinados para enfocarse en la región de interés en las curvas de respuesta. Cada concentración del compuesto fue evaluada en pozos de duplicado. Los cultivos fueron expuestos a los compuestos continuamente por 7- 9 días a 37°C en una atmósfera humidificada en ambiente de aire en equilibrio de dióxido de carbono al 5%. Cada experimento fue desarrollado 3 veces de manera independiente. Las colonias fueron definidas en grupos que contenían 30 o más células.

Para los cultivos de monocapa, las colonias fueron visualizadas mediante la tinción con una solución de cristal violeta prefórmulada (Fisher Cat # 291- 472) que contenía cristal violeta al 0.41%, etanol al 12% en equilibrio en agua desionizada. Para visualizar las colonias, el medio fue removido mediante aspiración; la monocapa fue lavada una vez con solución salina con amortiguador de fosfato el cual fue removido mediante aspiración. Tres gotas de solución de cristal violeta fueron añadidas a cada pozo y la placa de 6 pozos fue rotada de tal manera que la solución de cristal violeta cubrió el área de superficie de cada pozo. Después de 5 minutos de tiempo de exposición, los pozos fueron lavados dos veces con solución salina con amortiguador de fosfato y las colonias fueron visibles.

Los valores IC<sub>50</sub> y IC<sub>90</sub> y el intervalo de confianza del 95% para cada compuesto para cada línea celular de tumor humano fueron determinados mediante análisis de regresión no lineal utilizando la versión SAS 8.2 por Xian- Jie Yu, Senior Biostatistician (Stability & Statistics Department, Genzyme Corporation, Framingham, MA). Los valores fueron expresados como los valores de la media con intervalos de confianza superior e inferior de 95% en concentraciones nanomolares.

Se evaluaron en este ensayo los siguientes compuestos 1- 4 como también la 7- etil- 10- hidroxil- camptotecina (SN- 38, una potente topoisomerasa) y el topotecan.



5 Como se expone en las siguientes tablas, los compuestos 1,2,3, y 4 fueron potentes agentes citotóxicos contra células tumorales humanas. La exposición a los compuestos produjo una muerte exponencial de células de una manera consistente con la inhibición potente de un blanco molecular crítico. Con todos los seis compuestos evaluados, concentraciones que mataran un

10 50% y 90% de las células fueron fácilmente conseguidas. Los valores IC<sub>50</sub> y IC<sub>90</sub> y los intervalos de confianza superior e inferior de 95% para los seis compuestos son presentados en concentraciones nanomolares a continuación.

Valores IC<sub>50</sub> nM (Intervalos de Confianza Superior e Inferior del 95%)

| Compuesto | MDA- MB- 231<br>Carcinoma de<br>Seno Humano | HCT116<br>Carcinoma de<br>Cólon Humano | HT29<br>Carcinoma<br>de Cólon<br>Humano | RPMI- 8226<br>Mieloma Múltiple<br>Humano |
|-----------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| 2         | 0.2 (0.1- 0.3)                              | 0.9 (0.5 - 1.4)                        | 0.15 (0.1 - 0.3)                        | 0.2 (0.13 - 0.3)                         |
| 1         | 0.3 (0.2 - 0.6)                             | 1.7 (1.4 - 2.2)                        | 1.3 (1.1 - 1.6)                         | 1.8 (1.4 - 2.2)                          |

|           |                 |                  |                 |                    |
|-----------|-----------------|------------------|-----------------|--------------------|
|           |                 |                  |                 |                    |
| 3         | 0.5 (0.3 - 0.9) | 0.4 (0.3 - 0.6)  | 0.5 (0.4 - 0.6) | 0.7 (0.6 - 0.8)    |
| 4         | 0.3 (0.2 - 0.5) | 1.2 (1.1 - 1.3)  | 0.5 (0.4 - 0.7) | 0.4 (0.3 - 0.5)    |
| SN- 38    | 0.7 (0.5 - 0.9) | 2.7 (2.4 - 3.2)  | 0.5 (0.4 - 0.7) | 0.9 (0.7 - 1.1)    |
| Topotecan | 5.6 (4.6 - 7.2) | 8.5 (6.7 - 11.1) | 2.9 (2.2 - 3.9) | 12.7 (10.7 - 15.5) |

Valores IC<sub>50</sub> nM (Intervalos de Confianza Superior e Inferior de 95%)

| Compuesto | NCI- H460<br>Carcinoma<br>Pulmonar<br>Humano no de<br>Células<br>Pequeñas | KB3- 1<br>HeLa<br>Carcinoma<br>Cervical<br>Humano | KBH5.0<br>BCRP+ KB3- 1<br>Sublínea | KB- V1<br>MDR1+ KB3- 1<br>Sublínea |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 2         | 1.2 (0.9 - 2.2)                                                           | 1.7 (1.3 - 2.5)                                   | 1.0 (0.6 - 1.7)                    | 2.0 (1.3 - 3.1)                    |
| 1         | 2.3 (1.3 - 4.0)                                                           | 1.5 (1.1 - 2.3)                                   | 1.8 (1.2 - 2.8)                    | 1.8 (1.2 - 2.9)                    |
| 3         | 0.9 (0.7 - 1.2)                                                           | 0.8 (0.6 - 1.1)                                   | 0.6 (0.4 - 1.1)                    | 0.6 (0.4 - 1.1)                    |
| 4         | 3.4 (2.0 - 5.0)                                                           | 1.0 (0.6 - 1.7)                                   | 1.3 (1.0 - 1.8)                    | 1.4 (1.1 - 2.0)                    |
| SN- 38    | 4.7 (3.5 - 6.5)                                                           | 5.3 (2.8 - 11.4)                                  | 6.1 (4.4 - 8.8)                    | 15 (11.1 - 21.4)                   |
| Topotecan | 18.2 (9.5 - 36.3)                                                         | 32.7 (18.8 - 61.6)                                | 32.0 (23.7 - 44.2)                 | 75 (45.7 - 133.4)                  |

5

Valores IC<sub>90</sub> nM (Intervalos de Confianza Superior e Inferior de 95%)

| Compuesto | MDA- MB- 231<br>Carcinoma de<br>Seno Humano | HCT116<br>Carcinoma de<br>Cólon Humano | HT29<br>Carcinoma<br>de Cólon<br>Humano | RPMI- 8226<br>Mieloma Múltiple<br>Humano |
|-----------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| 2         | 0.7 (0.5 - 0.9)                             | 2.8 (1.3 - 4.7)                        | 0.9 (0.5 - 1.2)                         | 0.8 (0.63 - 1.0)                         |

|           |                   |                    |                  |                    |
|-----------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| <b>1</b>  | 1.2 (0.7 - 1.7)   | 5.6 (4.2 - 7.0)    | 4.3 (3.4 - 5.1)  | 5.8 (4.5 - 7.0)    |
| <b>3</b>  | 0.9 (0.5 - 1.4)   | 1.7 (1.1 - 2.2)    | 1.5 (1.2 - 2.0)  | 2.5 (2.2 - 3.0)    |
| <b>4</b>  | 1.0 (0.6 - 1.3)   | 4.4 (4.0 - 5.1)    | 1.9 (1.3 - 2.2)  | 1.5 (1.0 - 1.9)    |
| SN- 38    | 2.0 (1.5 - 2.5)   | 8.4 (7.1 - 9.8)    | 1.8 (1.2 - 2.3)  | 3.0 (2.4 - 3.6)    |
| Topotecan | 19.5 (15.0- 24.0) | 26.3 (19.3 - 33.1) | 11.2 (8.0- 14.1) | 43.2 (34.7 - 51.3) |

**Valores IC<sub>90</sub> nM (Intervalos de Confianza Superior e Inferior de 95%)**

| Compound  | NCI- H460<br>Carcinoma de<br>Pulmón de<br>Células No<br>Pequeñas | KB3- 1<br>HeLa<br>Carcinoma<br>Cervical Humano | KBH5.0<br>BCRP+ KB3- 1<br>Sublínea | KB- V1<br>MDR1+ KB3- 1<br>Sublínea |
|-----------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>2</b>  | 5.0 (2.5 - 7.0)                                                  | 7.7 (6.0 - 9.1)                                | 3.0 (2.0 - 6.0)                    | 8.3 (6.0 - 10.1)                   |
| <b>1</b>  | 6.2 (2.9 - 9.1)                                                  | 5.2 (3.2 - 7.2)                                | 5.8 (3.5 - 8.0)                    | 5.7 (3.2 - 7.2)                    |
| <b>3</b>  | 3.0 (2.1 - 4.0)                                                  | 2.8 (2.2 - 4.3)                                | 2.3 (1.2 - 3.2)                    | 2.8 (2.0 - 5.0)                    |
| <b>4</b>  | 11.0 (6.3 - 15.0)                                                | 4.0 (2.1 - 6.8)                                | 6.0 (3.5 - 7.4)                    | 6.9 (4.6 - 8.1)                    |
| SN- 38    | 13.3 (9.0 - 17.4)                                                | 19.1 (8.0 - 30.5)                              | 18.8 (12.2 - 25.1)                 | 55 (37.2 - 72.4)                   |
| Topotecan | 52.5 (21.4- 83.2)                                                | 107.2 (50.7- 162.2)                            | 114.8 (78.5 - 147.9)               | 257 (128.8- 384.6)                 |

5 La actividad de compuestos representativos fue evaluada en modelos de xenoinjerto tumoral según se describe a continuación.

**Sal de Citrato del Compuesto 2 vs. HCT- 116 Modelo de Xenoinjerto de Tumor de Cólono Humano**

10 **Objetivo del Estudio:** El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la sal de citrato del Compuesto 2 y un compuesto experimental contra el modelo de xenoinjerto de tumor de cólon humano HCT- 116.

**Materiales y Métodos:**

**Prueba y Preparación de la Formulación del Artículo de Control:** En cada día de dosificación, el artículo de prueba, la sal de citrato del Compuesto 2, fue pesada y disuelta en un volumen apropiado de D5W. La solución de dosificación del artículo de control positivo (irinotecan) fue preparada cada día de dosificación mediante la dilución de una solución patrón de irinotecan con un volumen apropiado de D5W. Un volumen de dosis de 10 ml/kg fue administrado en todos los animales.

**Xenoinjertos:** Ratones machos sin pelaje (mutantes) (nu/nu) fueron implantados subcutáneamente en la región axilar mediante trocar con fragmentos de tumores de colon humano HCT- 116 cosechados de tumores cultivados subcutáneamente en ratones huéspedes sin pelaje. Los ratones tenían aproximadamente 4 semanas de edad y pesaban 18- 20 gramos en el momento de la implantación del tumor. Cuando los tumores tuvieron un tamaño de 220- 235 mm<sup>3</sup> de tamaño (11 días luego de la implantación), los animales fueron emparejados en grupos de tratamiento y de control.

**Administración de la Dosis y Horario:** Empezando el día 11, a los grupos de 8 ratones machos sin pelaje (nu/nu) les fue administrado la sal de citrato del compuesto 2 IV a dosis de 0 (control no tratado), 0 (control de vehículo), 1.36, 2.72, o 5.44 mg/kg/día (4.1, 8.2, o 16.3 mg/m<sup>2</sup>) cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanalmente. A otro grupo de 8 ratones machos sin pelaje (nu/nu) les fue administrado irinotecan, el control positivo, IV a una dosis de 60 mg/kg/día una cada 4 días por 3 dosis horario.

**Peso Corporal:** Todos los ratones fueron pesados individualmente previo a cada dosis (sólo por fines de cálculo de dosis) y dos veces semanalmente.

**Mediciones del Tumor y Criterios de Valoración de Estudio:** Los volúmenes de los tumores fueron medidos dos veces semanalmente. Los ratones fueron evaluados con respecto a dos criterios de valoración de crecimiento del tumor, porcentaje TGI (T/C%) y TGD (T- C días) con el ILS correspondiente.

**Resultados:** La sal de citrato del compuesto 2 a 1.36 y 2.72 mg/kg/día resultó en una baja y moderada actividad de TGI (T/C = 45.0% y 3 3.2%, respectivamente). En el segundo punto de evaluación, la sal de citrato del Compuesto 2 a la dosis baja resultó en una baja actividad de TGD (T- C = 18 días que corresponden a 1.6 veces de ILS). La dosis media exhibió una alta actividad de TGD (TGD = >34 días) que corresponde a >2.2 veces de ILS. A la conclusión del estudio, Día 62, el 52% de los ratones habían sobrevivido. La alta dosis de la sal de citrato del Compuesto 2 (5.44 mg/kg/día), resultó en > 30% de pérdida de peso y 5/8 de muertes tóxicas.

El irinotecan exhibió moderada actividad de TGI (T/C% = 3 9.2%) y actividad de TGD en límite bajo (T- C = 14 días) que corresponden a 1.5 veces de ILS. Este agente fue bien tolerado al nivel de dosis evaluado.

Como se evidenció por los TGIs y retardos en el crecimiento tumoral, la sal de citrato del compuesto 2 exhibió actividad contra el modelo de xenoinjerto del tumor de colon humano HCT-116. La sal de citrato del compuesto 2 fue superior al control con irinotecan (Ver figura 1).

#### **Sal de Citrato del Compuesto 2 vs. Modelo de Xenoinjerto del Carcinoma de Células no Pequeñas de Pulmón.**

**Objetivo del Estudio:** El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la sal de citrato del Compuesto 2 contra el modelo de xenoinjerto del carcinoma de células no pequeñas de pulmón humano NCI- H460. El Docetaxel sirvió como el control positivo.

**Prueba y Preparación de la Formulación del Artículo de Control:** En cada día de dosificación, el artículo de prueba, la sal de citrato del Compuesto 2, fue pesada y disuelta en un volumen apropiado de D5W. El artículo de control positivo docetaxel fue pesado y disuelto en un volumen de etanol apropiado, y una vez en la solución, los volúmenes apropiados de CremoforEL y solución salina fueron añadidos para proporcionar una solución. Un volumen de dosis de 10 mL/kg fue administrado en todos los animales.

#### **Materiales y Métodos:**

**Xenoinjertos:** Ratones machos sin pelaje (nu/nu) fueron implantados subcutáneamente en la región axilar mediante trocar con fragmentos de tumores de células no pequeñas humanas NCI-H460 cosechados de tumores cultivados subcutáneamente en ratones huéspedes sin pelaje. Los ratones tenían aproximadamente 4 semanas de edad y pesaban 20- 25 gramos en el momento de la implantación del tumor. Cuando los tumores tuvieron un tamaño de 195- 221 mm<sup>3</sup> de tamaño (10 días luego de la implantación), los animales fueron emparejados en grupos de tratamiento y de control.

**Administración de la Dosis y Horario:** Empezando el día 10, a los grupos de 8 ratones machos sin pelaje (nu/nu) les fue administrado la sal de citrato del Compuesto 2 IP a dosis de 0 (control no tratado), 0 (control de vehículo), 0.68, 1.36, o 2.72 mg/kg (2.0, 4.1, or 1.36 mg/m<sup>2</sup>) cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanas. A otro grupo de 8 ratones machos descubiertos (nu/nu) les fue administrado docetaxel IV a una dosis de 20 mg/kg/día uno cada día de por medio por 3 dosis horario.

**Peso Corporal:** Todos los ratones fueron pesados individualmente previo a cada dosis (sólo para fines de cálculo de dosis) y dos veces semanalmente.

**Mediciones del Tumor y Criterios de Valoración de Estudio:** Los volúmenes de los tumores fueron medidos dos veces semanalmente. Los ratones fueron evaluados con respecto a dos criterios de valoración de crecimiento del tumor, porcentaje TGI (T/C%) y TGD (T- C días) con el ILS correspondiente.

**Resultados y Conclusiones:** La sal de citrato del Compuesto 2 exhibió actividad contra el modelo de xenoinjerto de carcinoma de células no pequeñas de pulmón humano NCI- H460 a sólo dosis de 2.72 mg/kg/día. La sal de citrato del compuesto 2 a 2.72 mg/kg/día exhibió actividad moderada de TGI (T- C = 35.1%) y alta actividad de TGD (T- C = 24 días) los cuales correspondieron a 2.0 veces de ILS. Todas las dosis fueron bien toleradas con  $\leq$  20% de pérdida de peso corporal sin muertes tóxicas.

El Docetaxel sirvió como el control positivo y exhibió moderada actividad de TGI (T/C% = 22.7%) y moderada actividad de TGD (T- C = 21 días). A 20 mg/kg/día, este agente produjo una pérdida de peso excesiva (> 20%), alcanzando una pérdida de peso máxima de 26.4% en el Día 25. A pesar de la pérdida de peso extrema, no hubo muertes tóxicas y los animales recuperaron el peso perdido en 13 días. El compuesto de prueba probó ser efectivo contra el modelo xenoinjerto de carcinoma de células no pequeñas de pulmón NCI- H460. Cuando se comparó con Docetaxel, la sal de citrato del Compuesto 2 probó ser ligeramente superior (Ver Figura 2).

#### **Comparación del Estudio Horario de Dosis de la Sal de Citrato del Compuesto 2 en el Modelo de Xenoinjerto de Carcinoma de Células no Pequeñas de Pulmón Humano.**

**Objetivo del Estudio:** El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la sal de citrato del Compuesto 2 administrado en tres dosis horario contra el modelo de xenoinjerto del carcinoma de células no pequeñas de pulmón humano NCI- H460. El Irinotecan sirvió como el control positivo.

**Prueba y Preparación de la Formulación del Artículo de Control:** En cada día de dosificación, el artículo de prueba, la sal de citrato del Compuesto 2, fue pesada y disuelta en un volumen apropiado de D5W. El artículo de control positivo, irinotecan fue reconstituido de una solución patrón para la concentración apropiada con D5W. Un volumen de dosis de 10 ml/kg fue administrado en todos los animales.

#### **Materiales y Métodos:**

**Xenoinjertos:** Ratones machos sin pelaje (nu/nu) fueron implantados subcutáneamente en la región axilar mediante trocar con fragmentos de tumores de células no pequeñas humanas NCI- H460 cosechados de tumores cultivados subcutáneamente en ratones huéspedes sin pelaje. Los ratones tenían aproximadamente 5 semanas de edad y pesaban 22- 25 gramos en el momento de la implantación del tumor. Cuando los tumores tuvieron un tamaño de 207- 219 mm<sup>3</sup> de tamaño (10 días luego de la implantación), los animales fueron emparejados en grupos de tratamiento y de control.

**Administración de la Dosis y Horario:** Empezando el día 10, a los grupos de 9 ratones machos sin pelaje (nu/nu) les fue administrado la sal de citrato del Compuesto 2 IP a dosis de 0 (control no tratado), 0 (control de vehículo) y 2.72 mg/kg/día (8.2 mg/m<sup>2</sup>/día) una cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanas; 3.27 mg/kg/día (9.8 mg/m<sup>2</sup>/día) una cada día por 5 dosis horario; o 4.90 mg/kg/día (14.7 mg/m<sup>2</sup>/día) una cada 4 días por 5 dosis horario. A otro grupo de 9 ratones machos sin pelaje (nu/nu) les fue administrado irinotecan IP a una dosis de 60 mg/kg/día una cada 4 días por 3 y una cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanas.

- 10 **Peso Corporal:** Todos los ratones fueron pesados individualmente previo a cada dosis (sólo para fines de cálculo de dosis) y dos veces semanalmente.

- 15 **Mediciones del Tumor y Criterios de Valoración de Estudio:** Los volúmenes de los tumores fueron medidos dos veces semanalmente. Los ratones fueron evaluados con respecto a dos criterios de valoración de crecimiento del tumor, porcentaje TGI (T/C%) y TGD (T- C días) con el ILS correspondiente.

- Resultados y Conclusiones:** La sal de citrato del Compuesto 2 exhibió actividad contra el modelo de xenoinjerto de carcinoma de células no pequeñas de pulmón humano NCI- H460.
- 20 El Compuesto 2 administrado cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanas y cada día por 5 regímenes (programa) de dosis exhibieron moderada actividad de TGI (T- C = 17.4- 25.8 %) y alta actividad de TGD (T- C = 29- 42 días) correspondiendo a 2.5- 3.1 veces de ILS. Todas las dosis fueron toleradas, excepto para la sal de citrato del Compuesto 2 a 4.90 mg/kg/día una cada 4 días por 5 horario. Este grupo experimentó una
- 25 pérdida de peso máxima de 24.2% en el Día 34, la cual no fue completamente recuperada al momento de la terminación del estudio.

- El irinotecan sirvió como el control positivo y fue probado con los horarios estándares de laboratorio de cada 4 días por 3, y un régimen (programa) para mimetizar aquel de los compuestos de prueba, cada 3 días semanalmente por 2 ciclos. El irinotecan administrado sobre
- 30 cada 4 días por 3 horario exhibió moderada actividad de TGI (T/C = 3- 5.8%) y moderada

actividad de TGD (T- C = 14 días) correspondiendo a 1.7 veces de ILS. Sobre cada 3 días por 3 semanalmente por 2 ciclos horario, el irinotecan exhibió moderada actividad de TGI (T/C = 19 %) y alta actividad de TGD (T- C = 29 días) correspondiendo a 2.5 veces de ILS.

Ambos horarios fueron bien tolerados.

- 5 Como se evidenció mediante los TGIs y retardos en el crecimiento tumoral, todos los grupos de tratamiento tuvieron buena actividad antitumoral en el modelo xenoinjerto de carcinoma no de células pequeñas de pulmón humano. Cuando se comparó al irinotecan, la sal de citrato del Compuesto 2 tuvo actividad comparable ligeramente superior (ver Figura 3).

## 10 Sal de Citrato del Compuesto 2 vs. Modelo de Tumor de Cólón Humano HT- 29

**Objetivo del Estudio:** El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la sal de citrato del Compuesto 2 y otros compuestos experimentales contra el modelo de xenoinjerto de tumor de cólon humano HT- 29. El Irinotecan sirvió como el control positivo.

- 15 **Prueba y Preparación de la Formulación del Artículo de Control:** En cada día de dosificación, el artículo de prueba, la sal de citrato del Compuesto 2, fue pesada y disuelta en un volumen apropiado de D5W. El artículo de control positivo, irinotecan fue reconstituido de una solución patrón para la concentración apropiada con D5W. Un volumen de dosis de 10 ml/kg fue  
20 administrado en todos los animales.

### **Materiales y Métodos:**

- Xenoinjertos:** Ratones machos sin pelaje (mutantes) (nu/nu) fueron implantados subcutáneamente en la región axilar mediante trocar con fragmentos de tumores de cólon humano  
25 HT- 29 cosechados de tumores cultivados subcutáneamente en ratones huéspedes sin pelaje. Los ratones tenían aproximadamente 5 semanas de edad y pesaban 20- 22 gramos en el momento de la implantación del tumor. Cuando los tumores tuvieron un tamaño de 205- 230 mm<sup>3</sup> de tamaño (18 días luego de la implantación), los animales fueron emparejados en grupos de tratamiento y de control.

**Administración de la Dosis y Horario:** Empezando el día 18, a los grupos de 9 ratones machos sin pelaje (mutantes) (nu/nu) les fue administrado la sal de citrato del Compuesto 2 IP a dosis de 0 (control no tratado), 0 (control de vehículo), 1.36, 2.72 o 4.08 mg/kg/día (4.1, 8.2, 12.2 mg/m<sup>2</sup>/día) sobre una cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanalmente. A otro grupo de 9 ratones machos sin pelaje (nu/nu) les fue administrado irinotecan IV a una dosis de 60 mg/kg/día una cada 4 días por 3.

**Peso Corporal:** Todos los ratones fueron pesados individualmente previo a cada dosis (sólo para fines de cálculos de dosis) y dos veces semanalmente.

**Mediciones del Tumor y Criterios de Valoración de Estudio:** Los volúmenes de los tumores fueron medidos dos veces semanalmente. Los ratones fueron evaluados con respecto a dos criterios de valoración de crecimiento del tumor, porcentaje TGI (T/C%) y TGD (T- C días) con el ILS correspondiente.

**Resultados y Conclusiones:** La sal de citrato del Compuesto 2 exhibió actividad a dosis de 2.72 y 4.08 mg/kg/día. La sal de citrato del Compuesto 2 administrada a 2.72 mg/kg/día resultó en una baja actividad de TGI (T/C = 50.1 %) y un TGD de 16 días cuando se comparó con el grupo control no tratado. Aunque esta dosis resultó en un retardo en el crecimiento del tumor, la diferencia del grupo control no fue substancialmente suficiente para ser considerada activa. La alta dosis de 4.08 mg/kg/día resultó en una moderada actividad de TGI (T/C = 18.9%) y una actividad moderada limítrofe de TGD TGD (T- C = 31 días) correspondiendo a 1.7 veces de ILS. La sal de citrato del Compuesto 2 fue bien tolerada a los niveles de dosis evaluada.

El irinotecan exhibió bajo TGI (T/C = 52.7%) y el TGD no fue observado. El irinotecan fue bien tolerado a los niveles de dosis evaluada.

La sal de citrato del Compuesto 2 fue efectiva contra la línea de xenoinjerto de colon humano HT-29. Cuando se comparó al irinotecan, la sal de citrato del Compuesto 2 fue ligeramente superior en actividad (ver Figura 4).

## **Sal de Citrato del Compuesto 2 vs. Modelo de Xenoinjerto de Carcinoma de Células no Pequeñas de Pulmón Humano NCI-H460.**

**Objetivo del Estudio:** El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la sal de citrato del Compuesto 2 contra el modelo de xenoinjerto del carcinoma de células no pequeñas de pulmón humano NCI- H460. El Pemetrexed, topotecan, y cisplatino sirvieron como controles positivos.

**Prueba y Preparación de la Formulación del Artículo de Control:** En cada día de dosificación, el artículo de prueba, la sal de citrato del Compuesto 2, fue pesada y disuelta en un volumen apropiado de D5W. En el Día 1 de dosis, el pemetrexed patrón fue reconstituido con salina para producir la concentración adecuada de la solución de la dosis. En cada día de dosificación, un frasco de topotecan fue reconstituido con agua estéril para inyectar y luego diluido hasta lograr la adecuada concentración con solución salina. En cada día de dosis el cisplatino fue pesado y disuelto en el volumen apropiado de solución salina. Un volumen de dosis de 10 mL/Kg fue administrado en todos los animales.

### **Materiales y Métodos:**

**Xenoinjertos:** Ratones machos sin pelaje (mutantes) (nu/nu) fueron implantados subcutáneamente en la región axilar mediante trocar con fragmentos de tumores de células no pequeñas humanas NCI- H460 cosechados de tumores cultivados subcutáneamente en ratones huéspedes sin pelaje (mutantes). Los ratones tenían aproximadamente 5- 6 semanas de edad y pesaban 22- 25 gramos en el momento de la implantación del tumor. Cuando los tumores tuvieron un tamaño de 248- 270 mm<sup>3</sup> de tamaño (11 días luego de la implantación), los animales fueron emparejados en grupos de tratamiento y de control.

**Administración de la Dosis y Horario:** Empezando el día 11, a los grupos de 8 ratones machos sin pelaje (mutantes) (nu/nu) les fue administrado la sal de citrato del Compuesto 2 IP a dosis de 0 (control no tratado), 0 (control de vehículo), 2.04 y 2.72 mg/kg/día (6.1, y 8.2 mg/m<sup>2</sup>/day) una cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanas y a dosis de 2.59 y 3.27 mg/kg/día (7.8 y 9.8 mg/m<sup>2</sup>/día) una cada día por 5 dosis horario. Los grupos adicionales de 8 ratones machos descubiertos (nu/nu) les fue administrado pemetrexed IP a dosis de 100 y 150

mg/kg/día, topotecan IP a dosis de 2 y 2.5 mg/kg/día, y cisplatino IP a dosis de 0.75 y 1.5 mg/kg/día una cada día por 5 dosis horario.

**Peso Corporal:** Todos los ratones fueron pesados individualmente previo a cada dosis (sólo para fines de cálculo de dosis) y dos veces semanalmente.

**Mediciones del Tumor y Criterios de Valoración de Estudio:** Los volúmenes de los tumores fueron medidos dos veces semanalmente. Los ratones fueron evaluados con respecto a dos criterios de valoración de crecimiento del tumor, porcentaje TGI (T/C%) y TGD (T- C días) con el ILS correspondiente.

**Resultados y Conclusiones:** En el régimen (programa) de dosis de una cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanas, la sal de citrato del Compuesto 2 fue activa a 2.04 y 2.72 mg/kg/día exhibiendo de baja a moderada actividad de TGI (T- C = 40.0- 55.2%) y alta actividad de TGD (T- C = 24- 31 días) correspondiendo a >2.0 veces de ILS. A 2.72 mg/kg/día, este agente produjo pérdida excesiva de peso (>20%), alcanzando una pérdida de peso máxima de 22.3% en el Día 22. A pesar de la pérdida de peso extrema, no hubo muertes tóxicas. En el momento de la terminación del estudio, Día 53, los animales habían recuperado aproximadamente 12% de la pérdida de peso. En el Día 53, 3 de 8 animales no habían alcanzado el criterio de valoración del estudio de 2000 mm<sup>3</sup>. El volumen medio del tumor de estos 3 animales fue 1583 mm<sup>3</sup>.

En el horario de dosis de cada día por 5, la sal de citrato del Compuesto 2 fue activa a las dosis probadas exhibiendo un moderado TGI (T/C% = 30.5% y 33.5%) a 2.59 y 3.27 mg/kg/día, respectivamente. En el segundo punto de evaluación, ambas dosis fueron altamente activas con un TGD de 28 días correspondiendo a >2.0 veces de ILS. Las dosis fueron bien toleradas (< 20% de pérdida de peso corporal) y resultó en ninguna muerte tóxica. A 3.27 mg/kg/día, hubo 3 de 8 animales que no habían alcanzado todavía el criterio de valoración del estudio de 2000 mm<sup>3</sup>. El volumen medio del tumor de estos 3 animales fue 1722 mm<sup>3</sup>.

El pemetrexed no fue considerado activo en este estudio. Todas las dosis fueron bien toleradas con < 20% de pérdida de peso corporal. El topotecan no fue tolerado en este estudio, exhibiendo

una pérdida de peso de > 30%. El cisplatino solamente fue activo a altas dosis. Esta dosis resultó en baja actividad en ambos puntos de evaluación; todas las dosis fueron bien toleradas.

La sal de citrato del Compuesto 2 probó ser efectiva contra el modelo de xenoinjerto de carcinoma de células no pequeñas de pulmón humano NCI- H460. Cuando se comparó con las terapias estándar, la sal de citrato del Compuesto 2 fue superior. En la evaluación de los horarios diferentes entre los agentes, no hubo actividad comparable (ver Figura 5).

#### **Sal de Citrato del Compuesto 2 vs. Agentes Comparadores en el Modelo de Xenoinjerto de Tumor de Seno Humano.**

**Objetivo del Estudio:** El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la sal de citrato del Compuesto 2 y un compuesto experimental administrado en dos horarios, contra el modelo de xenoinjerto de tumor de seno humano MDA- MB- 231. El irinotecan, napaclitaxel, oxaliplatin, y doxorubicina sirvieron como los controles positivos.

**Prueba y Preparación de la Formulación del Artículo de Control:** En cada día de dosificación, el artículo de prueba, la sal de citrato del Compuesto 2, fue pesada y disuelta en un volumen apropiado de D5W. La solución de dosis del irinotecan fue preparada mediante la adición de un volumen apropiado de solución de patrón de irinotecan para el volumen apropiado de D5W. La solución de la dosis de nabpaclitaxel fue preparada mediante la adición de un volumen apropiado de patrón de oxaliplatino a un volumen apropiado de D5W. La solución de dosis de doxorubicina fue preparada mediante la adición de volumen apropiado de patrón de doxorubicina al volumen apropiado de salina. Un volumen de dosis de 10 mL/Kg fue administrado en todos los animales.

#### **Materiales y Métodos:**

**Xenoinjertos:** Ratones hembras sin pelaje (mutantes) (nu/nu) fueron implantados subcutáneamente en la región axilar mediante trocar con fragmentos de tumores de seno humanos MDA- MB- 231 cosechados de tumores cultivados subcutáneamente en ratones huéspedes sin pelaje. Los ratones tenían aproximadamente 5- 6 semanas de edad y pesaban 22- 25 gramos en el

momento de la implantación del tumor. Cuando los tumores tuvieron un tamaño de 223- 263 mm<sup>3</sup> de tamaño (18 días luego de la implantación), los animales fueron emparejados en grupos de tratamiento y de control.

- 5 **Administración de la Dosis y Horario:** Empezando el día 18, a los grupos de 8 ratones hembras sin pelaje (mutantes) (nu/nu) les fue administrado la sal de citrato del Compuesto 2 IP a dosis de 0 (control no tratado), 0 (control de vehículo salina), 0 (D5W control de vehículo), 2.04, y 2.72 mg/kg/día (61.2 y 8.16 mg/m<sup>2</sup>/día) una cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanalmente, y 3.27 mg/kg/día, una cada día por 5 dosis consecutivas. A los grupos  
10 adicionales de 8 ratones machos descubiertos (nu/nu) les fue administrado irinotecan IP a dosis de 60 mg/kg/día, una cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanalmente, nabpaclitaxel IV a dosis de 200 y 300 mg/kg/día, oxaliplatino IP a dosis de 5 y 6.5 mg/kg/día, o doxorubicina IP a dosis de 2.5 y 3 mg/kg/día una cada día por 5 dosis consecutivas.
- 15 **Peso Corporal:** Todos los ratones fueron pesados individualmente previo a cada dosis (sólo para fines de cálculo de dosis) y dos veces semanalmente.

**Mediciones del Tumor y Criterios de Valoración de Estudio:** Los volúmenes de los tumores fueron medidos dos veces semanalmente. Los ratones fueron evaluados con respecto a dos  
20 criterios de valoración de crecimiento del tumor, porcentaje TGI (T/C%) y TGD (T- C días) con el ILS correspondiente.

**Resultados y Conclusiones:** En el régimen de cada día de por medio por 3 dosis cada semana por 2 semanas, la sal de citrato del Compuesto 2 fue activa a 2.04 y 2.72 mg/kg/día  
25 exhibiendo moderada actividad de TGI (T- C = 12.5%- 20.9%). En el segundo punto de evaluación, este compuesto fue ligeramente activo a 2.04 y 2.72 mg/kg/día con un TGD de 52 y >58 días respectivamente, lo cual correspondió a >2.0 veces de ILS. Las dosis fueron bien toleradas exhibiendo una pérdida máxima de peso corporal <7%. En el momento de la finalización del estudio, Día 90, 2 de 8 y 4 de 8 animales no habían alcanzado el punto final de estudio de 1500  
30 mm<sup>3</sup> en los grupos de dosis de 2.04 y 2.72, respectivamente.

En el horario de una cada día por 5 dosis consecutivas, la sal de citrato del Compuesto 2 a 3.27 mg/kg/día produjo una alta actividad de TGI ( $T/C = 9.5\%$ ) y una alta actividad de TGD ( $T - C = 42$  días) correspondiendo a  $>2.0$  veces de ILS. Esta dosis fue tolerada, produciendo una pérdida de peso máxima de 15.7%. No hubo ratones restantes al día 90.

- 5 En este estudio, el irinotecan, exhibió alta actividad de TGI ( $T/C\% = 10\%$ ) y una alta actividad de TGD ( $T - C = 38$  días) correspondiendo a  $>2.0$  veces de ILS. Todas las dosis fueron bien toleradas con  $< 20\%$  de pérdida de peso corporal.

- 10 A ambas dosis, el nabpaclitaxel exhibió moderada actividad de TGI ( $T - C = 14.6 - 19.0\%$ ) y alta actividad de TGD ( $T - C = 45$  días) con un correspondiente ILS de 2.4 días. Los grupos de 200 y 300 mg/kg/día resultaron en 1 de 8 y 2 de 8 sobrevivientes, respectivamente, en el día 90. Las dosis fueron bien toleradas.

- 15 El oxaliplatino solo fue activo en el primer punto de evaluación. Ambas dosis produjeron baja actividad de TGI con ( $T/C\% = 45.1 - 47.6\%$ ). Hubo un retardo en el crecimiento del tumor de 13 días, pero esto no fue substancialmente suficiente para ser considerado activo. Todas las dosis fueron bien toleradas.

- 20 La doxorubicina no fue tolerada en este estudio. A ambas dosis hubo muertes tóxicas. La sal de citrato del Compuesto 2 probó ser efectiva contra el modelo de xenoinjerto de tumor de seno humano. Cuando se comparó a terapias estándar, la sal de citrato del Compuesto 2 fue superior a todos los agentes estándar, excepto para el irinotecan el cual tuvo actividad comparable. La actividad antitumoral de la sal de citrato del Compuesto 2 en los dos horarios de dosis diferente fue comparable (ver Figura 6).

### **Compuesto 2 Después de la Administración Oral vs. El Modelo de Xenoinjerto de Tumor de Cólón Humano HCT- 116**

- 25 **Objetivo del Estudio:** El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia oral del Compuesto 2 contra el modelo de xenoinjerto de tumor de cólon humano HCT- 116. El irinotecan sirvió como control positivo.

- 30 **Prueba y Preparación de la Formulación del Artículo de Control:** Una vez a la semana, el artículo de prueba, la sal de citrato del Compuesto 2, fue pesada y suspendida en un volumen

apropiado de 0.5% de metocelulosa. En cada día de dosificación, la solución de dosis del irinotecan fue preparada mediante la adición de un volumen apropiado de una solución de patrón de irinotecan a un volumen apropiado de D5W. Un volumen de dosis de 10 mL/Kg fue administrado en todos los animales.

## 5 **Materiales y Métodos:**

**Xenoinjertos:** Ratones machos sin pelaje (mutantes) (nu/nu) fueron implantados subcutáneamente en la región axilar mediante trocar con fragmentos de tumores de células no pequeñas humanas HCT- 116 cosechados de tumores cultivados subcutáneamente en ratones huéspedes sin pelaje (mutantes) Los ratones tenían aproximadamente 7 semanas de edad y pesaban 22- 25 gramos en el momento de la implantación del tumor. Cuando los tumores tuvieron un tamaño de 117- 216 mm<sup>3</sup> de tamaño (14 días luego de la implantación), los animales fueron emparejados en grupos de tratamiento y de control.

**Administración de la Dosis y Horario:** Empezando el Día 14, a grupos de 9 ratones machos sin pelaje (mutantes) (nu/nu) les fue administrada la sal de citrato del Compuesto 2 PO a dosis de 0 (control no tratado), 0 (control de vehículo salina), 0 (control de vehículo), 0.68, 1.36, o 2.72 mg/kg/día (2.0, 4.1 o 8.2 mg/m<sup>2</sup>/día) una cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanalmente, e IV a 2.72 mg/kg/día, una cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanalmente (el grupo IV no fue evaluado debido a error de dosis). A un grupo adicional de 8 ratones machos sin pelaje (mutantes) les fue administrado irinotecan IP a dosis de 60 mg/kg/día una cada 4 días por 3 dosis horario.

**Peso Corporal:** Todos los ratones fueron pesados individualmente previo a cada dosis (sólo para fines de cálculo de dosis) y dos veces semanalmente.

**Mediciones del Tumor y Criterios de Valoración de Estudio:** Los volúmenes de los tumores fueron medidos dos veces semanalmente. Los ratones fueron evaluados con respecto a dos criterios de valoración de crecimiento del tumor, porcentaje TGI (T/C%) y TGD (T- C días) con el ILS correspondiente.

**Resultados y Conclusiones:** El Compuesto 2 administrado PO exhibió actividad baja a moderada a 1.36 y 2.72 mg/kg/día. La administración de 1.36 mg/kg/día mostró una baja actividad de TGI (T- C = 57.6%), pero ningún efecto sobre TGD. A 2.72 mg/kg/día, hubo moderada actividad en términos de TGI (T- C = 32.2%) y baja actividad de TGD (T- C = 18 días) correspondiendo a 1.5 veces la ILS. Las dosis fueron bien toleradas mientras hubo <20% de pérdida de peso exhibido y no hubo muertes tóxicas.

El irinotecan mostró moderada actividad de TGI (T- C = 33.8%) y moderada actividad de TGD (T- C = 18 días) correspondiendo a >1.5 veces de ILS. Al momento de la terminación del estudio, Día 53, 8 de 9 animales restaban (volumen del tumor medio = 1153 mm<sup>3</sup>) y un TGD exacto no pudo ser determinado. Esta dosis fue bien tolerada produciendo <10% de pérdida de peso corporal.

Las dosis del Compuesto 2 a 1.36 y 2.72 mg/kg/día probaron ser efectivas contra el modelo de xenoinjerto de tumor de colon humano HCT- 116. Aunque estas dosis fueron activas, el irinotecan probó tener actividad ligeramente superior (ver Figura 7).

#### **Prueba C Estudios Primarios de Farmacodinamia *In Vitro***

La línea celular de tumor humano (mieloma multiple) RPMI 8226 fue expuesta al Compuesto 2 (base libre) (o simplemente aquí referido como “Compuesto 2”) a concentraciones abarcando un rango de 4- intervalos logarítmicos (0.1 nM- 100 nM) con un tiempo de exposición de 72 horas y criterio de valoración de inhibición de crecimiento celular como se determinó mediante un ensayo de luminiscencia Cell TiterGlo (Promega) para contenido de ATP. Por lo menos dos experimentos independientes fueron conducidos. Los resultados fueron graficados y las líneas de tendencia fueron trazadas. El valor de concentración IC<sub>50</sub> fue de 3.4 nM y el valor de concentración de IC<sub>90</sub> fue de 30 nM. Como con la sal de citrato del Compuesto 2, el Compuesto 2 mostró ser un potente inhibidor del crecimiento de estas células de tumor humano en este estudio de cultivos celulares. La exposición al Compuesto 2 produjo muerte exponencial de células de una manera consistente con una inhibición potente de un blanco molecular crítico.

#### **Prueba D Farmacodinamia Primaria *In Vivo***

La actividad antitumoral del Compuesto 2 (base libre) fue evaluada con respecto a una variedad de modelos de xenoinjerto de tumor humano. Un resumen de los estudios, incluyendo el tipo de tumor, dosis y administración, inhibición del crecimiento, y mayores hallazgos son presentados a continuación.

5

| Modelo de Xenoinjerto/Breve Título de Estudio           | Número de Animales/ Grupo           | Ruta de Administración/ Frecuencia                                     | Compuesto* / Horario de Dosis | Dosis (mg/kg/ día) | Inhibición de Crecimiento de Tumor T/C (Volumen del Tumor) | Retardo del Crecimiento del Tumor |                                          |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
|                                                         |                                     |                                                                        |                               |                    |                                                            | T- C (Días )                      | Increment o en la Duración de Vida (ILS) |
| Modelo de Xenoinjerto de Tumor Melanoma Humano LOX-IMVI | 9 ratones hembras nu/nu por grupo.  | IV, qod × 3 para 2 ciclos <sup>(a)</sup><br>IP, qd× 5 <sup>(b)</sup>   | Control no Tratado            | ---                | ---                                                        | ---                               | ---                                      |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | N/A                | N/A                                                        | N/A                               | N/A                                      |
|                                                         |                                     |                                                                        | Control de Vehículo           |                    |                                                            |                                   |                                          |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | 1                  | 89.4%                                                      | 2                                 | 1.1x                                     |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | 2                  | 66.1%                                                      | 25                                | 2.8x                                     |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | 4                  | 39.1%                                                      | N/A                               | N/A                                      |
| Modelo de Xenoinjerto de Tumor de C6lon Humano DLD- 1   | 10 ratones hembras nu/nu por grupo. | IV, qod × 3 para 2 ciclos <sup>(a)</sup><br>IV, q4d × 3 <sup>(b)</sup> | Control no Tratado            | ---                | ---                                                        | ---                               | ---                                      |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | N/A                | N/A                                                        | N/A                               | N/A                                      |
|                                                         |                                     |                                                                        | Control de Vehículo           |                    |                                                            |                                   |                                          |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | 1                  | 51.3%                                                      | 8                                 | 1.2x                                     |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | 2                  | N/A                                                        | N/A                               | N/A                                      |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | 4                  | N/A                                                        | N/A                               | N/A                                      |
| Modelo de Xenoinjerto de Tumor de C6lon Humano HCT- 15  | 10 ratones hembras nu/nu por grupo. | IV, qod × 3 para 2 ciclos <sup>(a)</sup><br>IV, q4d × 3 <sup>(b)</sup> | Irinotecan <sup>(b)</sup>     | 60                 | 50.2%                                                      | 5                                 | 1.1x                                     |
|                                                         |                                     |                                                                        | Control no Tratado            | ---                | ---                                                        | ---                               | ---                                      |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | N/A                | N/A                                                        | N/A                               | N/A                                      |
|                                                         |                                     |                                                                        | Control de Vehículo           |                    |                                                            |                                   |                                          |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | 1                  | 37.1%                                                      | 14                                | 1.3x                                     |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | 2                  | 8.6%                                                       | 35                                | 1.8x                                     |
| Modelo de Xenoinjerto de Tumor de Pulm6n NCI- H292      | 9 ratones hembras nu/nu por grupo.  | IV, qod × 3 para 2 ciclos <sup>(a)</sup><br>IV, qod × 3 <sup>(b)</sup> | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | 2.7                | N/A                                                        | N/A                               | N/A                                      |
|                                                         |                                     |                                                                        | Irinotecan <sup>(b)</sup>     | 60                 | 16.0%                                                      | 28                                | 1.7x                                     |
|                                                         |                                     |                                                                        | Control no Tratado            | ---                | ---                                                        | ---                               | ---                                      |
|                                                         |                                     |                                                                        | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>    | N/A                | N/A                                                        | N/A                               | N/A                                      |
|                                                         |                                     |                                                                        | Control de Vehículo           |                    |                                                            |                                   |                                          |
|                                                         |                                     |                                                                        |                               |                    |                                                            |                                   |                                          |

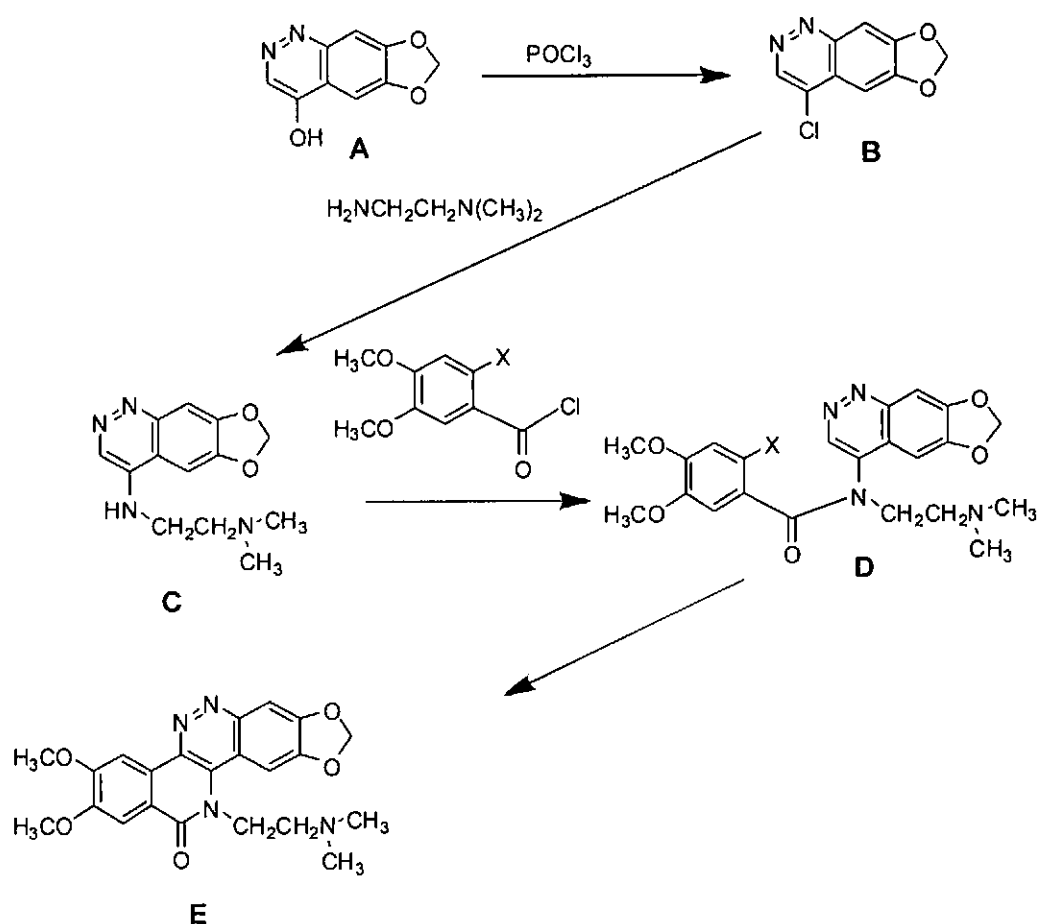
|                            |      |       |    |      |
|----------------------------|------|-------|----|------|
| Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | 1    | 29.4% | 18 | 1.5x |
| Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | 1.36 | 25.2% | 21 | 1.6x |
| Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | 1.7  | 15.2% | 21 | 1.6x |
| Docetaxel <sup>(b)</sup>   | 16   | 8.7%  | 39 | 2.1x |
| Docetaxel <sup>(b)</sup>   | 20   | 6.0%  | 39 | 2.1x |

|                                                                      |                                     |                                         |                                                        |                                          |       |     |      |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|-----|------|
| Modelo de Xenoinjerto de Tumor de Células No pequeñas de Pulmón H460 | 7 ratones hembras nu/nu por grupo.  | IV, qod × 3 for 2 cycles <sup>(a)</sup> | Control no Tratado                                     | ---                                      | ---   | --- | ---  |
|                                                                      |                                     | IV, qod × 3 <sup>(b)</sup>              | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> Control de Vehículo         | N/A                                      | N/A   | N/A | N/A  |
|                                                                      |                                     | IP, qod × 3 <sup>(c)</sup>              | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>                             | 1.36                                     | 14.1% | 21  | 1.8x |
|                                                                      |                                     |                                         | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> + Docetaxel <sup>(b)</sup>  | 1.36 <sup>(a)</sup> + 12 <sup>(b)</sup>  | 8.0%  | 25  | 1.9x |
|                                                                      |                                     |                                         | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> + Cisplatino <sup>(c)</sup> | 1.36 <sup>(a)</sup> + 3.3 <sup>(c)</sup> | N/A   | N/A | N/A  |
|                                                                      |                                     |                                         | Docetaxel <sup>(b)</sup>                               | 12                                       | 49.8% | 11  | 1.4x |
|                                                                      |                                     |                                         | Cisplatino <sup>(c)</sup>                              | 3.3                                      | 44.5% | 11  | 1.4x |
|                                                                      |                                     |                                         |                                                        |                                          |       |     |      |
| Modelo de Xenoinjerto de Tumor de Riñón 786- 0                       | 10 ratones hembras nu/nu por grupo. | IV, qod × 3 for 2 ciclos <sup>(a)</sup> | Control no Tratado                                     | ---                                      | ---   | --- | ---  |
|                                                                      |                                     | IV, q4d × 3 <sup>(b)</sup>              | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> Control de Vehículo         | N/A                                      | N/A   | N/A | N/A  |
|                                                                      |                                     |                                         | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>                             | 1                                        | 52.5% | 10  | 1.2x |
|                                                                      |                                     |                                         | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>                             | 1.36                                     | 52.2% | 10  | 1.2x |
|                                                                      |                                     |                                         | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>                             | 1.7                                      | 25.9% | 17  | 1.4x |
|                                                                      |                                     |                                         | Irinotecan <sup>(b)</sup>                              | 60                                       | 49.1% | 17  | 1.4x |
|                                                                      |                                     |                                         |                                                        |                                          |       |     |      |
| Modelo de Xenoinjerto de Tumor de Pulmón H1299                       | 9 ratones hembras nu/nu por grupo.  | IV, qod × 3 for 2 ciclos <sup>(a)</sup> | Control no Tratado                                     | ---                                      | ---   | --- | ---  |
|                                                                      |                                     | IV, qod × 3 <sup>(b)</sup>              | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> Control de Vehículo         | N/A                                      | N/A   | N/A | N/A  |
|                                                                      |                                     |                                         | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>                             | 1                                        | 22.6% | 20  | 1.7x |
|                                                                      |                                     |                                         | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>                             | 1.36                                     | 13.2% | 24  | 1.8x |
|                                                                      |                                     |                                         | Compuesto 2 <sup>(a)</sup>                             | 1.7                                      | 8.7%  | 34  | 2.1x |
|                                                                      |                                     |                                         | Docetaxel <sup>(b)</sup>                               | 16                                       | 35.2% | 11  | 1.4x |
|                                                                      |                                     |                                         | Docetaxel <sup>(b)</sup>                               | 20                                       | 20.7% | 17  | 1.6x |

5

10

|                                                     |                                     |                                                                       |                            |      |       |     |       |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|------|-------|-----|-------|
| Modelo de Xenoinjerto de Tumor de Seno MDA- MB- 231 | 9 ratones hembras nu/nu por grupo.  | IV, qod × 3 for 2 ciclos <sup>(a)</sup><br>IV, qod × 3 <sup>(b)</sup> | Control no                 | ---  | ---   | --- | ---   |
|                                                     |                                     |                                                                       | Tratado                    | ---  | ---   | --- | ---   |
|                                                     |                                     |                                                                       | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | N/A  | N/A   | N/A | N/A   |
|                                                     |                                     |                                                                       | Vehicle Control            |      |       |     |       |
|                                                     |                                     |                                                                       | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | 1    | 30.7% | 21  | 1.7x  |
|                                                     |                                     |                                                                       | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | 1.36 | 8.6%  | >47 | >2.3x |
|                                                     |                                     |                                                                       | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | 1.7  | 17.7% | 35  | 2.0x  |
|                                                     |                                     |                                                                       | Docetaxel <sup>(b)</sup>   | 16   | 4.8%  | >47 | >2.3x |
|                                                     |                                     |                                                                       |                            |      |       |     |       |
| Modelo de Xenoinjerto de Tumor Melanoma SK-MEL- 3   | 10 ratones hembras nu/nu por grupo. | IV, qod × 3 for 2 ciclos <sup>(a)</sup><br>IP, qd × 5 <sup>(b)</sup>  | Control no                 | ---  | ---   | --- | ---   |
|                                                     |                                     |                                                                       | Tratado                    | ---  | ---   | --- | ---   |
|                                                     |                                     |                                                                       | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | N/A  | N/A   | N/A | N/A   |
|                                                     |                                     |                                                                       | Control de Vehículo        |      |       |     |       |
|                                                     |                                     |                                                                       | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | 1    | 22.0% | 15  | 1.5x  |
|                                                     |                                     |                                                                       | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | 1.36 | 13.4% | 35  | 2.3x  |
|                                                     |                                     |                                                                       | Compuesto 2 <sup>(a)</sup> | 1.7  | 16.7% | 26  | 1.9x  |
|                                                     |                                     |                                                                       | Dacarbazine <sup>(b)</sup> | 90   | 88.5% | 0   | 1.0x  |
| Modelo de Xenoinjerto de                            | 8 ratones hembras                   | IV, qod × 3 for 2 ciclos <sup>(a)</sup>                               | Control no                 | ---  | ---   | --- | ---   |
|                                                     |                                     |                                                                       | Tratado                    |      |       |     |       |



**Ejemplo 1.** 11.12- dihidro- 2.3- dimetoxi- 8,9- metilenedioxi- 11- - [2- (dimetilamino)etilo]- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona (E). Una mezcla de 4- N- (2- Dimetilaminoetilo)- N- (2- bromo- 4,5- dimetoxibenzoilo)amina- 6,7- metilenedioxycinnolina (D, 220 mg, 0,40 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (18.0 mg, 0.08 mmol),  $\text{P}(o\text{-tolilo})_3$  (48.8 mg, 0.16 mmol), carbonato de plata (225 mg, 0.80 mmol) fueron calentados a reflujo en DMF (12 mL) y agitado bajo nitrógeno por 75 minutos. La mezcla de la reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con cloroformo y filtrada a través de un lecho de Celite®. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo resultante fue cromatografiado sobre gel de sílice usando 95:5 cloroformo: metanol para dar el compuesto del título (60 mg) en 36% de rendimiento;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.42(s, 6H), 3.04(t, 2H,  $J=7.2$  Hz), 4.08(s, 3H), 4.17(s, 3H), 4.64(t, 2H,  $J=7.2$  Hz), 6.25(s, 2H), 7.81(s, 1H), 7.84(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.65(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.9, 47.4, 56.4, 56.7, 57.7, 99.4, 102.8, 104.3, 106.6, 107.9, 113.7, 119.6, 129.1, 131.0, 134.4, 149.4, 150.2, 151.5, 154.4, 163.1; HRMS calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_4\text{H}$ : 423.1668; encontrado 423.1653.

El compuesto intermedio 4- N- (2- Dimetilaminoetilo)- N- (2- bromo- 4,5- dimetoxibenzoilo)amina- 6,7- metilenedioxycinnolina (**D**) fue preparado de la siguiente manera:

5           a.     **4- N- (2- Dimetilaminoetilo)- N- (2- bromo- 4,5- dimetoxibenzoilo) amina- 6,7- metilenedioxycinnolina (D).** Una solución de 2.0 de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno(5 mL, 10.0 mmol) fue adicionado a la solución de 2- yodo- 4,5- ácido dimetoxibenzoico (1.50 g, 4,8 mmol) en cloruro de metileno anhidro (45 mL) y la mezcla agitada fue sometida a reflujo por dos horas. La mezcla entonces fue concentrada a la sequedad a presión reducida. Para este residuo fue adiciona una solución de N- (2- Dimetilaminoetilo)- 4- amino- 6,7- metilenedioxycinnolina (**3**, 1.0 g, 3.84 mmol), y trietilamina (760 mg 7.52 mmol) en cloruro de metilene (60 mL) y la mezcla resultante fue agitada a reflujo bajo nitrógeno por 4 horas, luego enfriada a temperatura ambiente; la agitación continuó durante la noche. La mezcla de la reacción fue lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 40 mL), secada (MgSO<sub>4</sub>), y concentrada *al vacío*. El material crudo fue cromatografiado sobre sílice utilizando 90:10 cloroformo: metanol para dar el compuesto **D** (1.59 g), en 75% de rendimiento; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.27(s, 6H), 2.53(m, 2H), 3.43(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.97(m, 1H), 4.44(m, 1H), 6.24(s, 1H), 6.25(s, 1H), 6.43(s, 1H), 7.02(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.68(s, 1H), 9.18(s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 45.5, 47.1, 55.7, 56.1, 56.7, 82.8, 96.7, 102.9, 105.4, 110.6, 121.9, 123.2, 133.1, 136.0, 144.8, 148.2, 149.9, 150.9, 151.7, 152.4, 169.8; HRMS calcd para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>1H: 551.0791; encontrado 551.0795.

20           b.     **N- (2- Dimetilaminoetilo)- 4- amino- 6,7- metilenedioxycinnolina (C).** 4- Cloro- 6,7- metilenedioxycinnolina (350 mg, 1.7 mmol) y polvo de cobre (100 mg, 1.6 mmol) em *N,N*- dimetiletilenediamina (3,75 g, 42.6 mmol) fueron agitados a 105 °C bajo nitrógeno por 3 horas. El exceso de *N,N*- dimetiletilenediamina fue removido mediante rotoevaporación, y el residuo fue disuelto em cloroformo (50 mL), y lavado com água (3x 30 mL), secado (MgSO<sub>4</sub> anhidra), y concentrado en vacío para dar el compuesto **C** (324 mg) en 74% de rendimiento; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.33 (s, 6H), 2.70 (t, 2H), 3.38 (dt, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 39.5, 45.1, 57.0, 94.7, 102.1, 105.3, 112.7, 128.8, 139.8, 147.8, 149.5, 150.7; HRMS calcd para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>: 260.1273; encontrado 260.1267.

30           c.     **4- Cloro- 6,7- metilenedioxycinnolina (B).** 4- Hidroxi- 6,7- metilenedioxycinnolina (**A**, 1.0 g, 5.3 mmol) fue adicionado en pequeñas porciones a una mezcla agitada de pentacloruro de fósforo (1.4g, 6.7 mmol) y oxiclорuro de fósforo (4mL, 6.6 mmol) a

temperatura ambiente. La frasco reacción fue calentado a 80 °C por una hora, luego enfriado a temperatura ambiente y luego vertido sobre 50 g de hielo triturado. Luego de la neutralización de la solución con acetato de sodio sólido el precipitado fue removido mediante filtración y recristalizado del etanol para dar 800 mg de 4- cloro- 6,7- metilenedioxycinnolina, compuesto B, en 73 % de rendimiento;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.25 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 9.14 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  97.8, 102.9, 105.1, 124.2, 133.4, 144.0, 150.0, 152.3, 152.7; HRMS calcd para  $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ : 208.0040; encontrado 208.0042.

d. 4- Hidroxi- 6,7- metilenedioxycinnolina (A). 6'- Amino- 3',4'- (metilenedioxi)acetofenona (2.4 g, 13.4 mmol) en ácido hidroclicó concentrado (92 mL) y agua (13 mL) fue enfriada a - 5 °C y un diazotizado mediante la adición gota a gota de una solución de nitrato de sodio (0.925 g, 13.4 mmol) en agua (4 mL). Luego de agitar por una hora adicional a - 5 °C la mezcla fue transferida a un baño precalentado a 75 °C y dejada para agitar a esta temperatura durante la noche. La mezcla de la reacción fue enfriada a 5 °C para completar la cristalización del producto en la forma de su sal de hidroclicuro. Este material fue filtrado y luego adicionado a 10% de NaOH acuoso (100 mL) para generar la base libre, la cual fue de nuevo filtrada y secada bajo el vacío para proporcionar 2.37 g de hidroxycinnolina, compuesto I, en 93% de de rendimiento;  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ - DMSO)  $\delta$  6.21(s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.63 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $d_6$ - DMSO)  $\delta$  94.9, 100.29, 103.3, 120.1, 139.7, 139.9, 147.4, 153.5, 169.4; HRMS calcd para  $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2$ : 190.0378; encontrado 190.0372.

### Ejemplos 2- 6

Los compuestos representativos del invento en los ejemplos 2- 6 fueron preparados utilizando el siguiente procedimiento general de los preparados intermedios en las subpartes correspondientemente enumeradas a continuación.

Una mezcla del derivado de 4- amino- 6,7- metilendioxycinnolina *o*- yodobenzamida requerido (1.0 mmol equiv.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.2 mmol equiv.),  $\text{P}(o\text{-tolil})_3$  (0.4 mmol equiv.), y  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (2.0 mmol equiv) fue calentada a reflujo en DMF (30 mL por mmol equiv.) con agitación. Se dejó que la mezcla de la reacción se enfriara a temperatura ambiente, diluida con  $\text{CHCl}_3$ , y filtrada mediante Celita. El *sicciato* fue extensivamente lavado con 10%  $\text{CH}_3\text{OH}$  en

CHCl<sub>3</sub>. El filtrado fue concentrado al vacío y el residuo cromatografiado en gel de sílice utilizando cloroformo: metanol para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 2:** 2,3- Dimetoxi- 8,9- metilenedioxi- 11- [(2- dietilamino)etilo]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona: Preparado de N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- il)- N- (N,N- dietilaminoetilo)- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida (578 mg, 1.0 mmol); (18% de rendimiento); tiempo de reacción 25 min; mp 245- 247 °C (dec.); IR (CHCl<sub>3</sub>) 1652; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (t, 6H, J=7.0), 2.67 (q, 4H, J=7.0), 3.14 (t, 2H, J=7.1), 4.08 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.64 (t, 2H, J=7.1), 6.25 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 11.8, 47.7, 48.0, 51.5, 56.4, 56.6, 99.7, 102.7, 104.3, 106.4, 108.0, 113.7, 119.7, 129.1, 131.1, 134.4, 149.4, 150.3, 151.2, 151.5, 154.4, 163.2; HRMS calcd para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>H: 451.1952; encontrado: 451.1960.

**Ejemplo 3:** 2,3- Dimetoxi- 8,9- metilenedioxi- 11- [(2- dimetilamino)- 1- metiletilo]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona: Preparada de N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo - 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida (100 mg, 0.18 mmol); (28% de producción); tiempo de reacción 2 h; mp 235- 36 °C; IR(KBr) 1659; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93 (d, 3H, J=8.2), 1.97 (s, 3H), 2.74 (dd, 1H, J=5.8,13.6), 3.27 (dd, 1H, J=7.4,12.8), 4.07 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.80 (m, 1H), 6.24 (s,2H), 7.74 (s,1H), 7.81 (s,1H), 8.57 (s,1H); <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 19.4, 45.6, 56.3, 58.6, 63.0, 99.0, 102.6, 104.1, 106.2, 107.9, 114.2, 120.8, 125.6, 128.6, 131.0, 132.5, 132.8, 135.1, 149.2, 150.3, 150.6, 151.3, 154.2, 164.0; HRMS calcd para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>H 436.1747; encontrado 436.1832.

**Ejemplo 4:** 2,3- Dimetoxi- 8,9- metilenedioxi- 11- (2- tetrahydrofuranilo)metilol- 11H- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona: Preparado de N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo)- N- [2- (tetrahydrofurano- 2- ilo)metilo]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida (140 mg, 0.25 mmol); (22% de producción); tiempo de reacción de 45 min; mp 300- 303 °C (dec.) ; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1653; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.65 (m, 3H), 6.25 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 25.7, 30.8, 53.0, 56.4, 56.7, 68.4, 77.8, 100.0, 102.7, 104.3, 106.3, 108.0, 114.1, 119.7, 129.1, 131.4, 134.5, 149.5, 150.2, 150.8, 151.4, 154.4, 163.7; HRMS calcd para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>: 435.1430; encontrado: 435.1427.

**Ejemplo 5:** 2,3- Dimetoxi- 8,9- metilenedioxi- 11- [2- (pirrolidina- 1- ilo)etilo]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona: Preparado de N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo)- N- [2- pirrolidina- 1- ilo)etilo]- - 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida (150 mg, 0.2 mmol); en 24% de producción con un tiempo de reacción de 45 min; mp 229 °C IR (KBr) 1644; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 3.23 (t, 2H, J = 7), 4.06 (s, 3H), 4.61 (s, 3H), 4.63 (t, 2H, J = 7), 6.23 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.80 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 23.7, 54.0, 54.2, 56.3, 56.6, 99.4, 102.7, 104.2, 106.3, 107.7, 113.5, 119.4, 129.0, 134.1, 140.2, 150.2, 151.4, 154.3, 154.3, 163.0; HRMS calcd para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>H: 449.1825; encontrado 449.1822.

**Ejemplo 6:** 2,3- Dimetoxi- 8,9- metilenedioxi- 11- [2- (piperidina- 1- ilo)etilo]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona: Preparado de N- (6,7- Metilenedioxi- 4- cinnolina- 4- ilo)- N- [2- piperidina- 1- ilo)etilo]- - 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida (295 mg, 0.5 mmol); (32.4% de producción); tiempo de reacción de 30 min; mp 294- 95 °C; IR (KBr) 1662; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.59 (s, 6H), 2.51 (s, 4H), 3.02 (t, 2H, J=6.6), 4.08 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.64 (t, 2H, J= 6.6), 6.26 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H); <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 24.3, 26.0, 47.5, 55.0, 56.3, 56.6, 57.4, 99.9, 102.7, 104.2, 106.3, 107.9, 113.7, 119.6, 129.0, 131.1, 134.3, 149.3, 150.2, 151.1, 151.4, 154.3, 163.1; HRMS calcd para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>H 463.1981 ; encontrado 463.1986.

#### Ejemplos 2.a- 6.a

Los derivados de intermedios de 4- amino- 6,7- metilenedioxycinnolina o- yodobenzamida utilizados en los ejemplos 2- 6 fueron preparados utilizando el siguiente procedimiento general.

Una solución 2.0M de cloruro de oxalilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3 equiv.) fue adicionada a una solución de 2- yodo- 4,5- ácido dimetoxibenzoico (1.0 equiv.) en anhidro CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (≈ 60 mL per 10 mmol ácido benzoico) y la solución agitada a reflujo por 3 h. La mezcla fue permitida para enfriar y fue luego concentrada para secado al vacío. A los residuos les fue adicionada una solución de requisito 4- amino- 6,7- dimetoxiquinolona (1.0 equiv), trietilamina (2 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (≈ 60 mL per 4 mmol de aminoquinolona). La mezcla de la reacción luego fue agitada a reflujo bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de la reacción fue enfriada y lavada con sat. NaHCO<sub>3</sub> y extraída con 3% HCl. La capa acuosa fue neutralizada con 20% de NaOH y extraída con CHCl<sub>3</sub>, secada (MgSO<sub>4</sub>) y evaporada.

**Ejemplo 2.a.** N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo)- N- (N,N- dietilaminoetilo)- 2-yodo- 4,5- dimetoxibenzamida: Preparado de N'- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo)- N,N- dietiletano- 1,2- diamina (640 mg, 2.2 mmol); (87% de de rendimiento) tiempo de reacción 16 h; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1656; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (t, 6H, J=7.0), 2.50 (q, 4H, J=7.0), 2.80 (t, 2H, J=6.8), 3.39 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 6.21 (d, 2H, J=1.4), 6.39 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 11.6, 46.9, 47.8, 51.1, 55.7, 56.1, 82.9, 96.9, 102.9, 105.5, 110.9, 122.1, 122.9, 133.0, 136.5, 144.9, 148.3, 150.1, 150.9, 151.7, 152.3, 169.8; HRMS calcd para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>IH: 579.1105; encontrado: 579.1105.

**Ejemplo 3.a.** N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo)- N- [2- (N,N- dimetilamino)- 1-metiletilo]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida: Preparado de N- (6,7- difluorocinnolina- 4- ilo)- N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>- dimetilpropano- 1,2- diamina (240 mg, 0.87 mmol); (83% de de rendimiento); tiempo de reacción 16 h, mp 110- 111 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) fue una mezcla de atropisómeros δ isómero #1 1.03- 1.36 (m, 3H), 2.21- 2.37 (m, 6H), 2.74- 3.07 (m, 1H), 3.43- 3.65 (m, 6H), 3.84- 3.91 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.34 (s, 1H) isómer #2 1.03- 1.36 (m, 3H), 2.31- 2.37 (m, 6H), 2.74- 3.07 (m, 1H), 3.43- 3.65 (m, 6H), 3.84- 3.91 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.34 (s, 1H); HRMS calcd para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>IH: 565.0870; encontrado: 565.0926.

**Example 4.a.** N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo)- N- [2- (tetrahydrofurano- 2- ilo)metilo]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida: Preparado de 2- [[[N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo)]amino]metilo]tetrahydrofurano (400 mg, 1.5 mmol); (34% de rendimiento); tiempo de reacción 16 h; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1654; <sup>1</sup>H NMR, una mezcla de atropisómeros, (CDCl<sub>3</sub>) δ isómero #1 1.94 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.34 (m, 1H) 6.23 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), isomer #2 1.94 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.34 (m, 1H) 6.46 (s, 2H), 7.36 (s, H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); HRMS calcd para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>IH: 564.0632; encontrado: 564.0650.

**Example 5.a.** N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo)- N- [2- N- pirrolidina- 1- ilo)etilo] - 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida: Preparado de 1- [2- [N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo)]amino]etilpirrolidina (400 mg, 0.4 mmol) en 42% de rendimiento

con tiempo de reacción 4 h a 50 °C del preparado de cloruro de ácido utilizando 4.1 mmol de cloruro de oxalilo y 1.6 mmol de 2- yodo- 4,5- ácido dimetoxibenzoico. El Compuesto **8f** tuvo: IR (KBr) 1655; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 6.11 (d, 2H, *J* = 2.2), 6.32 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 9.04 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 23.6, 29.7, 47.6, 52.9, 53.9, 55.7, 56.0, 56.4, 82.8, 96.7, 102.9, 105.4, 110.6, 121.9, 123.1, 132.8, 135.9, 144.7, 148.2, 149.9, 150.9, 151.7, 152.4, 169.9.

**Ejemplo 6.a. N- (6,7- Metilenedioxi- 4- cinnolina- 4- ilo)- N- [2- (piperidina- 1- ilo)etilo]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida:** Preparado de 1- [2- [N- (6,7- Metilenedioxycinnolina- 4- ilo)]amino]etilepiperidina (500 mg, 1.66 mmol); (85.4% de de rendimiento); tiempo de reacción durante la noche a 50 °C. mp 93- 94 °C; IR (KBr) 1655; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (m, 6H), 2.35 (m, 4H), 2.50- 2.71 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.78- 3.93 (m, 1H), 4.32- 4.42 (m, 1H), 6.22 (d, 2H, *J* = 1.6), 6.42 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 24.3, 25.9, 46.0, 46.4, 54.5, 55.6, 56.0, 56.4, 82.9, 97.0, 102.8, 105.3, 110.8, 122.0, 113.7, 123.2, 133.1, 136.3, 145.0, 148.2, 149.9, 150.8, 151.6, 152.1, 169.8 HRMS calcd parar C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>H: 591.1105; encontrado 591.1108.

### Ejemplos 2.b- 6.b

Los derivados de intermedios de 4- amino- 6,7- dimetoxiquinolina utilizados en los ejemplos 2.a- 6.a fueron preparados utilizando el siguiente procedimiento general.

Una amina primaria adecuada (1.0 mo equiv.) fue adicionada con agitación a 4- Cloro- 6,7- metilendioxycinnolina (ver Ejemplo 1 arriba). Se dejó que la reacción se agitara a 100 °C por muchas horas, y el fenol removido por destilación de Kugelrohr bajo presión particionada entre CHCl<sub>3</sub> y 10% NaOH. La capa acuosa fue separada repetidamente con CHCl<sub>3</sub>. Todas las soluciones de CHCl<sub>3</sub> (partición inicial y extractos) fueron combinadas y secadas (MgSO<sub>4</sub>).

**Ejemplo 2.b. N'- (6,7- Metilendioxycinnolina- 4- il)- N,N- dietiletano- 1,2- diamina:** Preparado de 4- Cloro- 6,7- metilendioxycinnolina (1.0 g, 4.8 mmol); (70% de rendimiento); tiempo de reacción 3 h; mp 230- 232 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (t, 6H, *J*=7.2), 2.63 (q, 4H, *J*=7.2), 2.84 (t, 2H, *J*=5.7), 3.35 (q, 2H, *J*=5.7), 5.78 (br, 1H), 6.15 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.52 (s,

1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.2, 39.5, 46.6, 50.8, 94.4, 102.0, 105.4, 112.8, 129.0, 139.8, 147.8, 149.5, 150.7; HRMS calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_4$ : 288.1586; encontrado: 288.1575.

**Ejemplo 3.b.** N- (6,7- difluorocinolina- 4- il)- N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>- dimetilpropano- 1,2- diamina:

5 Preparado de 4- Cloro- 6,7- metilenedioxycinnolina (0.52 g, 2.5 mmol); (42% de rendimiento), tiempo de reacción 4 h, mp 196- 197 °C; ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.31 (d, 3H,  $J=6.6$ ), 2.33 (s, 6H), 2.45 (dd, 1H,  $J=5.4$ , 12.8), 2.74 (dd, 1H,  $J=8.2$ , 12.6), 4.12 (dd, 1H,  $J=5.8$ , 13.8), 6.19 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  17.1, 44.0, 45.3, 63.5, 95.1, 101.6, 102.0, 112.6, 126.7, 140.8, 149.3, 151.2; HRMS calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4$ : 274.1430; encontrado:  
10 274.1429.

**Ejemplo 4.b.** 2- [[[N- (6,7- Metilendioxycinnolina- 4- il)]amino]metil]tetrahydrofurano:

preparado de 4- Cloro- 6,7- metilendioxycinnolina (500 mg, 2.4 mmol); (78% de rendimiento); tiempo de reacción 2 h; mp 196- 198 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 3.30  
15 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 5.22 (br, 1H), 6.12 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.9, 29.2, 46.9, 68.4, 76.9, 94.4, 102.2, 105.2, 112.8, 128.7, 139.8, 147.9, 149.6, 150.8; HRMS calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$ : 273.1130; encontrado: 273.1130.

**Ejemplo 5.b.** 1- [2- [N- (6,7- Metilendioxycinnolina- 4- il)]amino]etilpirrolidina: preparado de

20 4- Cloro- 6,7- metilendioxycinnolina (750 mg, 3.5 mmol), 1- (2- aminoetil)pirrolidina (3 ml) y talco de cobre (300 mg) en 75% de rendimiento; tiempo de reacción 18 h at 90 °C; pto. fusión 215 °C (dec);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.90 (t, 2H,  $J=6$ ), 3.42 (t, 2H,  $J=6$ ), 5.63 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  23.9, 42.0, 54.5, 54.7, 97.0, 102.9, 104.4, 112.7, 126.8, 140.8, 149.3, 151.0; HRMS calcd para  
25  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ : 293.1590; encontrado: 293.1579.

**Ejemplo 6.b.** 1- [2- [N- (6,7- Metilendioxycinnolina- 4- il)]amino]etilpiperidina:- preparado de

4- Cloro- 6,7- metilendioxycinnolina (1.04 g, 5.0 mmol); (37% de rendimiento); tiempo de reacción 2h; mp 238- 239 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.56 (d, 2H,  $J=5.2$ ), 1.70 (d, 2H,  $J=4.6$ ), 2.87 (t, 2H,  $J=7$ ), 3.65 (t, 2H,  $J=6.6$ ), 6.20 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$

(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  23.1, 24.7, 38.5, 53.6, 56.1, 94.7, 101.7, 102.1, 112.4, 126.6, 141.1, 14.7, 149.4, 151.2 (CDCl<sub>3</sub>); HRMS calcd para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>H: 300.1586; encontrado: 300.1586.

### Ejemplos 7- 12

5 Los Compuestos del invento en los Ejemplos 7- 12 fueron preparados utilizando el siguiente procedimiento general a partir de los preparados intermedios en las sub- partes enumeradas de manera correspondiente a continuación.

Una mezcla del derivado de 4- amino- 6,7- metilenedioxiquinolina *o*- yodobenzamida requerida (1.0 mmol equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.2 mmol equiv.), P(*o*- tolil)<sub>3</sub> (0.4 mmol equiv.), y  
10 Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 mmol equiv) fue calentada a reflujo en DMF (30 mL por mmol equiv.) con agitación. Se dejó que la mezcla de la reacción se enfriara a temperatura ambiente, diluido con CHCl<sub>3</sub>, y filtrado a través de un lecho de Celite® El *sicciante* fue extensamente lavado con CH<sub>3</sub>OH 10% en CHCl<sub>3</sub>. El filtrado fue concentrado al vacío y el residuo cromatografiado en gel de sílice utilizando cloroformo: metanol.

15

#### **Ejemplo 7: 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etil]- 5H-**

**dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona.** Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- (N,N- dimetilaminoetil)- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida; (41% de de rendimiento); tiempo de reacción 25 min; mp 283- 285 °C (dec.); IR (CHCl<sub>3</sub>) 1653; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.33 (s, 6H), 3.04  
20 (t, 2H, *J* = 7.2), 4.07 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.64 (t, 2H, *J* = 7.2), 6.18 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 9.37 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  45.9, 49.2, 56.3, 56.3, 57.9, 101.2, 102.0, 102.3, 107.1, 108.8, 111.7, 114.8, 119.3, 127.6, 140.9, 143.5, 147.3, 147.7, 149.9, 150.3, 154.2, 164.1; HRMS calcd para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>H: 422.1716; encontrado 422.1710.

25 **Example 8: 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- metiletilo]- 5H-**  
**dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona:** Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- metiletilo]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida; (30.4% de rendimiento); tiempo de reacción 30 min; mp 186- 187 °C; IR (KBr) 1649; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  1.95- 1.98 (m, 9H), 2.77 (dd, 1H, *J* = 12.0, 8.0), 3.21 (dd, 1H, *J* = 12.0, 8.0), 4.06 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.84-

4.92 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 9.35 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.7, 45.5, 56.2, 56.3, 59.5, 63.1, 100.9, 101.9, 102.1, 107.0, 108.7, 112.4, 115.2, 120.5, 127.3, 142.6, 143.3, 147.0, 147.3, 149.9, 150.1, 154.0, 164.9; HRMS calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{H}$ : 436.1794; encontrado 436.1863.

5

**Ejemplo 9:** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (pirrolidina- 1- il)etil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona: Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [(2- pirrolidina- 1- il)etil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida; (36% de de rendimiento); tiempo de reacción 30 min; mp 255- 257 °C (dec.); IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1653;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.79 (m, 4H), 2.64 (m, 4H), 3.20 (t, 2H,  $J = 7.1$ ), 4.07 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.69 (t, 2H,  $J = 7.1$ ), 6.18 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.37 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.7, 49.6, 54.3, 56.3, 56.4, 56.4, 101.3, 102.0, 102.3, 107.0, 108.7, 111.7, 114.8, 119.3, 127.7, 140.9, 143.4, 147.3, 147.8, 150.0, 150.3, 154.2, 164.2; HRMS calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{H}$ : 448.1872; encontrado 448.1872.

15

**Ejemplo 10:** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (4- metilpiperazina- 1- il)etil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona: Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [2- (4- metil- 1- piperazinilo)etil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida; (18% de rendimiento); tiempo de reacción 25 min; mp 244- 246 °C; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1651;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.27 (s, 3H), 2.51 (m, 8H), 2.95 (t, 2H,  $J = 6.2$ ), 4.07 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.69 (t, 2H,  $J = 6.2$ ), 6.19 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 9.39 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.8, 45.9, 48.6, 53.0, 55.0, 56.4, 56.4, 101.2, 102.0, 102.2, 107.1, 108.9, 112.0, 115.0, 119.5, 127.6, 141.2, 143.4, 147.4, 147.2, 150.0, 150.3, 154.1, 164.4; HRMS calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{H}$ : 477.2138; encontrado 477.2139.

25

**Ejemplo 11:** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [3- (N,N- dimetilamino)propil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona: Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [3- (N,N- dimetilamino)propil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida; (45% de rendimiento); tiempo de reacción 30 min; mp 262- 264 °C (dec.); IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1648;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (m, 8H), 2.45 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.53 (t, 2H,  $J = 7.4$ ), 6.19 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 9.40 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.9, 45.3, 49.2, 56.3, 56.4,

30

56.9, 100.8, 101.9, 102.3, 107.1, 108.7, 111.6, 114.9, 119.4, 127.5, 141.0, 143.6, 147.2, 147.7, 149.9, 150.3, 154.1, 164.1; HRMS calcd para  $C_{24}H_{25}N_3O_5H$ : 436.1872; encontrado 436.1878.

**Ejemplo 12:** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- (2- tetrahydrofurano)metil- 5H-  
 5 **dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona:** Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [2-  
 (tetrahydrofurano- 2- il)metil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida; (22% de rendimiento); tiempo  
 de reacción 30 min; mp 270- 273 °C; IR ( $CHCl_3$ ) 1648;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.87 (m, 4H), 3.72  
 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.68 (m, 3H), 6.18 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.90 (s,  
 1H), 8.04 (s, 1H), 9.39 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  25.6, 30.3, 54.7, 56.3, 56.4, 68.1, 77.3,  
 10 101.7, 102.2, 102.3, 107.0, 109.0, 112.1, 115.2, 119.5, 127.7, 141.2, 143.5, 147.2, 147.4, 149.9,  
 150.3, 154.2, 164.6; HRMS calcd para  $C_{24}H_{22}N_2O_6H$  435.1556; encontrado 435.1566.

### **Ejemplos 7.a- 12.a**

Los derivados de intermedios de 4- amino- 6,7- metilendioxiquinolina *o*- yodobenzamida  
 15 utilizados en los Ejemplos 7- 12 fueron preparados utilizando el siguiente procedimiento general.

Una solución 2.0M de cloruro de oxalilo en  $CH_2Cl_2$  (1.3 equiv.) fue adicionada a una  
 solución de 2- yodo- 5,6- ácido dimetoxibenzoico (1.0 equiv.) en  $CH_2Cl_2$  anhidro ( $\approx$  60 mL por  
 10 mmol de ácido benzoico) y la solución agitada a reflujo por 3 h. Se dejó que la mezcla se  
 enfriara y fue concentrada para un secado al vacío. Al residuo le fue adicionado una solución de  
 20 de 4- amino- 6,7- dimetoxiquinolona (1.0 equiv), trietilamina (2 equiv.) en  $CH_2Cl_2$  ( $\approx$  60 mL por 4  
 mmol de aminoquinolona). La mezcla de la reacción luego fue agitada a reflujo bajo  $N_2$ . En el  
 caso de aquellos derivados que tienen una alquilamina incorporada en sus estructuras, el residuo  
 fue particionado entre  $CHCl_3$  y 10% NaOH. La capa acuosa fue separada repetidamente con  
 $CHCl_3$ . Todas las soluciones de  $CHCl_3$  (partición inicial y extractos) fueron combinadas y secadas  
 5 ( $MgSO_4$ ). La capa acuosa fue neutralizada con 20% NaOH y extraída con  $CHCl_3$ , secada  
 ( $MgSO_4$ ) y evaporada.

**Ejemplo 7.a.** N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- (N,N- dimetilaminoetil)- 2- yodo- 4,5-  
**dimetoxibenzamida.** Preparado de N'- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N,N- dimetiletano-  
 30 1,2- diamina (1.0 g, 3.84 mmol) en 71% de rendimiento con un tiempo de reacción de 3 h, a  
 partir del cloruro ácido preparado utilizando 10 mmol de cloruro de oxalilo y 4.8 mmol de ácido

2- yodo- 5,6- dimetoxibenzoico. El Compuesto **7a** tuvo: IR (CHCl<sub>3</sub>) 1652; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.74 (s, 6H), 2.66 (t, 2H, *J* = 7.0), 3.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.49, (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, *J* = 4.8), 7.37 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, *J* = 4.8); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 45.7, 46.9, 55.5, 56.1, 56.6, 82.7, 98.5, 102.2, 106.7, 110.2, 120.2, 121.5, 122.9, 121.5, 122.9, 133.8, 145.9, 148.0, 148.3, 148.5, 149.0, 149.6, 151.0, 170.0; HRMS calcd para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>H: 550.0839; encontrado 550.0823.

**Ejemplo 8.a.** N- (6,7- Metilendioxiquinolona- 4- il)- N- (N,N- dimetilaminoetil)- 1- metiletil)- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparado de N'- (6,7- Metilendioxiquinolona- 4- il)- N,N- dimetilpropano- 1,2- diamina (273 mg, 1.0 mol) en 60.4% de rendimiento con un tiempo de reacción de 12 h, a partir del cloruro ácido preparado utilizando 4.8 mmol de cloruro de oxalilo y 1.2 mmol de ácido 2- yodo- 5,6- dimetoxibenzoico. El Compuesto **7b** obtuvo: mp 82- 84 °C; IR (KBr) 1648, 3415; HRMS calcd para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>H 564.0917; encontrado 564.0997.

**Ejemplo 9.a.** N- (6,7- Metilendioxiquinolona- 4- il)- N- [(2- pirrolidina- 1- il) etil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparado de 1- [2- [N- (6,7- Metilendioxiquinolona- 4- il)]amino]etilpirrolidina (285 mg, 1.0 mmol), en 87% de rendimiento con un tiempo de reacción de 12 h, a partir del cloruro ácido preparado utilizando 4 mmol de cloruro de oxalilo y 1.36 mmol de ácido 2 - yodo- 5,6- dimetoxibenzoico. El Compuesto **7c** tuvo: IR (CHCl<sub>3</sub>) 1650; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.83 (t, 2H, *J* = 6.6), 3.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (d, 1H, *J* = 4), 4.54 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, *J* = 4.8), 7.36 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, *J* = 4.8); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 23.7, 47.7, 52.9, 54.1, 55.5, 56.1, 82.7, 98.4, 102.2, 106.7, 106.7, 120.1, 121.5, 122.9, 133.7, 145.9, 148.0, 148.3, 148.4, 149.0, 149.6, 151.0, 170.0; HRMS calcd para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>H: 576.0995; encontrado 576.1003.

**Ejemplo 10.a.** N- (6,7- Metilendioxiquinolona- 4- il)- N- [2- (4- metil- 1- piperazinilo)etil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparado de 1- [2- [N- (6,7- Metilendioxiquinolona- 4- il)]amino]etil- 4- metilpiperazina (290 mg, 0.9 mmol) en 50% de rendimiento con un tiempo de reacción de 12 h, a partir del cloruro ácido preparado utilizando 4 mmol de cloruro de oxalilo y 1.8 mmol de ácido 2- yodo- 5,6- dimetoxibenzoico. El Compuesto **7d** tuvo: IR (CHCl<sub>3</sub>) 1649; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.29 (s, 3H), 2.51 (m, 10H), 3.35 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.46 (m,

1H), 6.15 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.35 (d, 1H,  $J = 4.6$ ), 7.36 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J = 4.6$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46.0, 46.2, 53.1, 55.2, 55.5, 55.5, 56.0, 82.7, 98.7, 102.2, 106.7, 110.4, 120.3, 121.6, 123.0, 133.7, 146.0, 148.0, 148.4, 148.4, 148.9, 149.6, 151.0, 170.0; HRMS calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{IN}_4\text{O}_5\text{H}$ : 605.1261; encontrado 605.1261.

5

**Ejemplo 11.a.** N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [3- (N,N- dimetilamino)propil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparado de N' (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N,N- dimetilpropano- 1,3- diamina (273 mg, 1.0 mmol), en 79% de rendimiento con un tiempo de reacción de 12 h, a partir del cloruro ácido preparado utilizando 4 mmol de cloruro de oxalilo y 1.36 mmol de ácido 2- yodo- 5,6- dimetoxibenzoico. El Compuesto **7e** tuvo: IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1650;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.93 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.58 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.28 (d, 1H,  $J = 5.0$ ), 7.31 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.56 (d, 1H,  $J = 5.0$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.8, 45.1, 47.2, 55.5, 56.1, 26.9, 82.7, 98.1, 102.3, 107.0, 110.1, 120.1, 121.5, 122.5, 133.5, 145.5, 148.1, 148.4, 148.6, 149.2, 149.7, 151.1, 170.1; HRMS calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}_5\text{H}$ : 564.0995; encontrado 564.0990.

10

15

**Ejemplo 12.a.** N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [2- (tetrahydrofurano- 2- il)metil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparado de 2- [[[N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)]amino]metil]tetrahydrofurano (272 mg, 1.0 mol) en 36% de rendimiento con un tiempo de reacción de 16 h, a partir del cloruro ácido preparado utilizando 4.0 mmol de cloruro de oxalilo y 1.36 mmol de ácido 2- yodo- 5,6- dimetoxibenzoico. El Compuesto **7g** tuvo: IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1652; HRMS calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{IH}$ : 563.0679; encontrado 563.0703.

20

;

### **Ejemplos 7.b- 12.b**

Los derivados de intermedios de 4- amino- 6,7- dimetoxiquinolona utilizados en los Ejemplos 7.a- 12- a fueron preparados utilizando el siguiente procedimiento general.

4- Cloro- 6,7- metilendioxiquinolina fue agitado en fenol en reflujo (5.5 mol equiv.) por 2.5 h. La temperatura fue disminuida a 100 °C y la amina primaria (1.0 mol equiv.) adicionada con agitación. Se dejó que la reacción luego se agitara a 100°C por varias horas, y el fenol removido mediante destilación bajo presión reducida. En el caso de aquellos derivados que tienen

30

una alquilamina incorporada en sus estructuras, el residuo fue particionado entre  $\text{CHCl}_3$  y 10% NaOH. La capa acuosa fue separada repetidamente con  $\text{CHCl}_3$ . Todas las soluciones de  $\text{CHCl}_3$  (partición inicial y extractos) fueron combinados y secados ( $\text{MgSO}_4$ ). Otros derivados de metilendioxiquinolina fueron purificados mediante cromatografía de columna.

5

**Ejemplo 7.b.** N'- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N,N- dimetiletano- 1,2- diamina fue preparada de N,N- dimetiletilenediamina (2.55 g, 29 mmol) en 54% de rendimiento con un tiempo de reacción de 24h. El Compuesto **6a** tuvo: mp 193- 194 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.32 (s, 6H), 2.70 (t, 2H,  $J = 6.6$ ), 3.29 (m, 2H), 5.62 (br, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.36 (d, 1H,  $J = 5.3$ ), 7.10 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.40 (d, 1H,  $J = 5.3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40.1, 45.2, 57.2, 96.3, 98.9, 101.6, 106.5, 114.4, 145.2, 146.8, 148.9, 149.7, 150.1; HRMS calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ : 260.1399; encontrado 260.1377.

10

**Ejemplo 8.b.** N'- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N,N- dimetilpropano- 1,2- diamina fue preparada de 2- metilo- 2- (N,N- dimetilamino)etilamino (2.55 g, 29 mmol) con un 30.7% de rendimiento; con un tiempo de reacción de 24 h. El Compuesto **6b** tuvo: mp 71- 72 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  1.26 (d, 3H,  $J = 5.6$ ), 3.22 (s, 6H), 2.41 (dd, 1H,  $J = 6.2, 12$ ), 2.65 (dd, 1H,  $J = 5.8, 12.2$ ), 3.82- 3.86 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 6.46 (d, 1H,  $J = 5.8$ ), 7.16 (s, 1H), 7.45 s, 1H), 8.20 (d, 1H,  $J = 6.0$ );  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  17.1, 44.0, 45.4, 63.6, 96.6, 97.3, 101.3, 101.8, 113.9, 144.8, 146.3, 146.8, 149.7, 150.0; HRMS calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{H}$ : 273.1484; encontrado 273.1477.

15

20

**Ejemplo 9.b.** 1- [2- [N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)]amino]etilpirrolidina fue preparada de 1- (2- aminoetilo)pirrolidina (1.14 g, 10.0 mmol) con 31% de rendimiento con un tiempo de reacción de 20 h. El Compuesto **6c** tuvo: mp 179- 182 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.83 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.87 (t, 2H,  $J = 5.9$ ), 3.33 (m, 2H), 5.58 (br, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.34 (d, 1H,  $J = 5.1$ ), 7.08 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.40 (d, 1H,  $J = 5.1$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.7, 41.4, 53.9, 54.0, 96.3, 98.9, 101.6, 106.6, 114.4, 146.4, 146.7, 149.1, 149.6, 150.0; HRMS calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ : 285.1477; encontrado 285.1468.

25

**Ejemplo 10.b.** 1- [2- [N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)]amino]etil- 4- metilpiperazina fue preparada de 2- (4- metilpiperidina- 1- il)etilamino (1.43 g, 10.0 mmol) con un 20% de

30

rendimiento con un tiempo de reacción de 24 h. El Compuesto **6d** tuvo: mp 159- 161 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.34 (s, 3H), 2.54 (m, 10H), 2.80 (t, 2H, *J* = 5.9), 5.62 (br, 1H), 6.11 (s, 2H), 6.38 (d, 1H, *J* = 5.2), 7.05 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, *J* = 5.2); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 39.1, 46.2, 52.7, 55.4, 55.7, 96.0, 99.0, 101.6, 106.6, 114.3, 146.8, 146.8, 149.0, 149.5, 150.0; HRMS calcd para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 314.1743; encontrado 314.1738.

**Ejemplo 11.b.** N'-(6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N,N- dimetilpropano- 1,3- diamina fue preparado de N,N- dimetilo- 1,3- diaminopropano (1.0 g, 10.0 mmol) con 25% de rendimiento con un tiempo de reacción de 20 h. El Compuesto **6e** tuvo: mp 178- 181 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.58 (t, 2H, *J* = 5.5), 3.39 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 6.29 (d, 1H, *J* = 5.6), 6.95 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H, *J* = 5.6); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 24.6, 44.4, 45.7, 59.7, 96.6, 98.0, 101.5, 106.4, 114.5, 146.2, 146.6, 148.9, 149.9, 150.5.; HRMS calcd para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 273.1477; encontrado 273.1473.

**Example 12.b.** 2- [[[N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)]amino]metil]tetrahidrofurano fue preparada de tetrahidrofurfurilamina (1.01 g, 10.0 mmol) con 84% de rendimiento con un tiempo de reacción de 20 h. El Compuesto **6g** tuvo: mp 276- 278 °C; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.77 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.90 (d, 1H, *J* = 7.1), 7.19 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, *J* = 7.1); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 24.7, 28.1, 46.6, 67.3, 76.7, 96.5, 97.6, 97.8, 103.1, 112.2, 135.8, 138.6, 148.3, 153.2, 155.1; HRMS calcd para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 272.1161; encontrado 272.1172.

El intermedio 4- Cloro- 6,7- metilendioxiquinolina fue preparado de la siguiente manera.

**Dietilo 3,4- metilendioxi-anilino metileno malonato.** 3,4- Metilendioxi-anilina (41.0 g, 0.3 mmol) y dietilo etoximetilenmalonato (64.8g, 0.3 mmol) fueron sometidos a reflujo en benceno por 3.5 hours. El solvente fue evaporado *al vacío* y el residuo fue lavado con éter de petróleo para dar 88.3 g como un sólido gris- marrón brillante, con 96% de rendimiento; mp 99.5- 101.0 °C (lit.<sup>221</sup> mp 102 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (t, 3H, *J* = 7.0); 1.40 (t, 3H, *J* = 7.0) 4.25 (q, 2H, *J* = 7.0), 4.31 (q, 2H, *J* = 7.0), 6.01 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H, *J* = 8.5, *J* = 2.2), 6.71 (d, 1H,

$J=2.2$ ), 6.81 (d, 1H,  $J=8.5$ ), 8.41 (d, 1H,  $J=14.0$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.4, 14.6, 60.1, 60.4, 92.9, 99.4, 101.8, 108.9, 110.9, 134.3, 145.3, 148.9, 152.6, 165.8, 169.3.

**éster etílico del ácido 4- Hidroxi- 6,7- metilendioxi- 3- quinolincarboxílico. Dietilo**

5 **3,4- metilendioxi-anilinometileno malonato** (80.0 g, 0.261 mol) fue agitado en éster de polifosfato (PPE) (250 g, 0.528 mol) a  $120^\circ\text{C}$  con un agitador mecánico por 2 horas. La mezcla de la reacción fue vertida dentro de agua caliente (700mL) y agitada hasta que fuera homogénea. Luego la mezcla fue neutralizada (pH 8) con hidróxido de amonio, y el precipitado fue filtrado, lavado extensamente con agua, y secado para dar 54.7 g como un marrón sólido, con 80% de  
10 rendimiento; mp  $277-278^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.26 (t, 3H,  $J=7.0$ ), 4.16 (q, 2H,  $J=7.0$ ), 6.09 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

**ácido 4- Hidroxi- 6,7- metilendioxi- 3- quinolincarboxílico. Un éster etílico del ácido**

**4- Hidroxi- 6,7- metilendioxi- 3- quinolincarboxílico** (45.0 g, 0.172 mol) fue adicionada a una  
15 solución de KOH (16.8 g, 0.258 mol) en etanol (500 mL) y la mezcla fue calentada a reflujo con agitación por 20 horas. El frasco de reacción luego fue enfriado y el etanol fue evaporado bajo presión reducida. Luego 800 mL de agua fueron adicionados con agitación para disolver completamente la sal de potasio, y la solución fue filtrada para remover cualquier impureza. El HCl concentrado fue adicionado para producirle a la mezcla un pH de 1, y el ácido libre fue  
20 filtrado y secado bajo aspirado, para dar 33.9 g como beige sólido, con 84%; mp  $>300^\circ\text{C}$  (lit.<sup>221</sup> mp  $>290^\circ\text{C}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.27 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.72 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  98.5, 101.8, 103.8, 107.9, 120.8, 137.9, 143.5, 148.1, 153.7, 167.4, 177.4.

**6,7- Metilendioxi- 4- quinolona.** Una suspensión de ácido 4- hidroxi- 6,7- metilendioxi-

25 **3- quinolincarboxílico** (30 g, 0.129 mol) en éter difenílico (320 mL) fue calentado a reflujo con agitación vigorosa. La reacción fue cuidadosamente monitoreada hasta que esta se aclaró, aproximadamente 1.5 h, y luego inmediatamente removida del calor. Para ese entonces, todo el material de inicio se había disuelto pero permanecía un residuo negro alquitranado. La solución fue decantada y enfriada, permitiendo al producto precipitarse. Este material fue filtrado y lavado  
30 con éter de etilo para remover todos los rastros de éter de fenilo. Un segundo lote fue obtenido mediante el lavado vigoroso del residuo alquitranado con etanol (16 x 250 mL), filtrando y

evaporando el etanol, y lavando el material con éter de etilo. La producción total fue 14.9 g como un sólido amarillo pálido, con 61% de rendimiento; mp 285- 289 °C (lit.<sup>221</sup> mp 276 °C); <sup>1</sup>H NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 5.95 (d, 1H, *J*=7.3), 6.13 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, *J*=7.3); <sup>13</sup>C NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 97.5, 102.1, 102.6, 108.7, 119.4, 122.0, 130.8, 138.7, 145.8, 151.7.

5

**4- Cloro- 6,7- metilendioxiquinolina.** 6,7- Metilendioxi- 4- quinolona (5.0 g, 26.5 mmol) fue hervida en POCl<sub>3</sub> (75 mL) por 45 min y luego enfriada. El exceso de cloruro de fosforilo fue removido bajo presión reducida y agua helada (100 mL) fue adicionada para hidrolizar cualquier residuo de cloruro de fosforilo. La mezcla fue alcalinizada (pH 9) con hidróxido de amonio, y el precipitado sólido fue filtrado. Este material fue extraído dentro de éter de etilo (8 x 100 mL), y la solución de éter fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y evaporada para proporcionar 4.55 g como un sólido blanco, con 83%; mp 127.5- 128 °C (lit. mp 129 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.15 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, *J*=4.7), 7.39 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, *J*=4.7); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 99.8, 102.2, 106.1, 119.9, 123.7, 129.8, 141.2, 147.7, 149.1, 151.4.

15

### Ejemplos 13- 16

Los compuestos representativos del invento en los ejemplos 13- 16 fueron preparados mediante desprotección de los correspondientes éteres de *tert*- butildimetilsililo (13- 15) o el correspondiente acetal como se describe a continuación.

20

**Ejemplo 13.** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (hidroxi)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridina- 6- ona: Preparado del correspondiente éter de *tert*- butildimetilsililo (Ejemplo 13.a) mediante tratamiento con AcOH, THF, H<sub>2</sub>O (3:1:1) a temperatura ambiente, (84% de rendimiento); tiempo de reacción 48 h; pto. fus. 285- 286 °C; IR (KBr); 1653, 3448; <sup>1</sup>H NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 3.91 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.54 (t, 2H, *J* = 4.4), 4.96 (t, 2H, *J* = 4), 6.26 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.64 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 52.6, 56.4, 57.0, 59.5, 101.9, 103.0, 104.0, 106.8, 108.8, 111.9, 114.8, 119.1, 128.0, 141.2, 144.9, 147.4, 147.7, 150.2, 150.5, 154.6, 163.7; HRMS calcd (M<sup>+</sup>- OH)for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> 377.1137; encontrado 377.1121.

30

**Ejemplo 14.** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (2- hidroxietoxi)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona: Preparado del correspondiente éter de *tert*- butildimetilsililo (Ejemplo 14.a) mediante tratamiento con AcOH, THF, H<sub>2</sub>O (3:1:1) a temperatura ambiente, (76% de de rendimiento); tiempo de reacción 18 h; pto. fus. 235 °C; IR (KBr) 1654; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 3.61 (t, 2H, *J* = 5.2), 3.73 (t, 2H, *J* = 5.2), 4.07 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.22 (t, 2H, *J* = 5.6), 4.71 (t, 2H, *J* = 5.6), 6.2 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.39 (s, 1H). HRMS calcd para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>H: 439.1506; encontrado 439.1499.

**Ejemplo 15.** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- N,N- dimetilamino- 1- (hidroximetilo)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona: Preparado del correspondiente éter de *tert*- butildimetilsililo (Ejemplo 14.a) mediante tratamiento con 5N HCl en isopropanol a temperatura ambiente por 30 min; (57% de rendimiento); tiempo de reacción 30 min; pto. fus. 132 °C; IR (KBr) 1647; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 2.00 (s, 6H), 2.72- 2.81 (m, 1H), 3.16- 3.26 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.20- 4.28 (m, 1H), 4.65- 4.73 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 6.17 (q, 2H, *J* = 1.2), 7.44 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.82 (s, 1H); 9.33 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 45.6, 56.2, 56.3, 60.0, 64.1, 65.2, 100.9, 101.8, 102.3, 106.6, 108.5, 112.5, 115.0, 119.6, 127.5, 141.1, 143.0, 147.1, 147.5, 149.9, 150.0, 154.1, 165.0.

**Ejemplo 16.** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2,3- dihidroxipropilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona: Preparado del correspondiente acetal (Ejemplo 16.a) mediante tratamiento con 80% de AcOH a reflujo por 2 h. La mezcla de la reacción fue dejada al frío, y luego concentrada al vacío. El residuo crudo fue triturado con cloroformo (1.5 mL), filtrada, y lavada con cloroformo adicional (10 mL), para proporcionar 16.5 mg de puro material, en 60% de rendimiento; pto. fus. 272- 274 °C (dec.); IR (KBr) 1631, 3407; <sup>1</sup>H NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 3.31 (d, 2H, *J* = 8.0), 3.95 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.63 (m, 3H), 6.33 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 9.79 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 54.4, 56.5, 57.3, 64.9, 68.8, 103.2, 103.8, 104.6, 108.9, 109.0, 112.6, 115.5, 119.3, 127.3, 138.5, 140.6, 148.2, 151.0, 151.3, 151.8, 154.8, 163.9; HRMS calcd para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>H: 425.1350; encontrado 425.1359.

### Ejemplos 13.a- 16.a

Los compuestos de yodo intermedios de los Ejemplos 13.b.- 16.b. fueron ciclizados utilizando el siguiente procedimiento general.

Una mezcla del derivado de 4- amino- 6,7- metilenedioxiquinolína *o*- yodobenzamida  
 5 requerida (1.0 mmol equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.2 mmol equiv.), P(*o*- tolil)<sub>3</sub> (0.4 mmol equiv.), y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 mmol equiv) fue calentado a reflujo en DMF (30 mL per mmol equiv.) con agitación. Se dejó que la mezcla de la reacción se enfriara a temperatura ambiente, diluida con CHCl<sub>3</sub>, y filtrada a través de un lecho de Celite®. El *siccate* fue extensivamente lavado con 10% CH<sub>3</sub>OH en CHCl<sub>3</sub>. El filtrado fue concentrado *al vacío* y el residuo cromatografiado en gel de  
 10 sílice utilizando cloroformo: metanol.

**Ejemplo 13.a.** Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolína- 4- il)- N- [(2- (*t*- butildimetilsilaniloxi)- etil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida (36.4% de rendimiento); tiempo de  
 reacción 30 min; pto. fus. 271- 273 °C; IR (KBr) 1658; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.00 (s, 6H), 0.68 (s,  
 15 9H), 4.04 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.24 (t, 2H, *J* = 8), 4.65 (t, 2H, *J* = 8), 6.18 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.29 (s, 1H); HRMS calcd para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ISiN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>H: 637.1153; encontrado 637.1212.

**Example 14.a.** Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolína- 4- il)- N- [(2- (*t*- butildimetilsilaniloxi)etoxi)etil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida; (75% de rendimiento);  
 20 tiempo de reacción 18 h; pto. fus. 238 °C (dec.); IR (KBr): 1639; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 3.54 (t, 2H, *J* = 5.2), 3.70 (t, 2H, *J* = 5.2), 4.07 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.16 (t, 2H, *J* = 6.0), 4.71 (t, 2H, *J* = 6.0), 6.17 (s, 2H), 7.48 (s, 1H) 7.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); HRMS calcd para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>H: 439.1505; encontrado 439.1506.

**Example 15.a.** Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolína- 4- il)- N- [(2- (*t*- butildimetilsilaniloxi)- metil]- N- 2- dimetilaminoetil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida (95%  
 de rendimiento); tiempo de reacción 45 min; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ -0.13 (6H), 0.69 (s, 9H), 1.97(s,  
 6H), 1.92 (s, 6H), 2.52 (m, 1H), 2.80 (m, 1H) 3.20 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.09(s, 3H), 4.50 (m,  
 30 1H), 4.90 (m, 1H), 6.11 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.61 (s, 1H) , 7.79 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

**Example 16.a.** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2,2- dimetil[1,3]dioxolan- 4- ilo]metil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona fue preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [(2,3- dihidroxi)propilo]- 2- yodo- 5,6- dimetoxibenzamida (22 % de rendimiento); tiempo de reacción 45 min); pto. fus. 241- 244 °C (dec.); IR (CHCl<sub>3</sub>) 1652; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.19 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 9.40 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 25.5, 26.5, 54.0, 56.3, 56.4, 69.4, 75.5, 101.6, 102.1, 102.3, 107.0, 108.7, 109.7, 111.8, 114.9, 119.1, 127.8, 141.1, 143.5, 147.4, 147.7, 150.1, 150.4, 154.4, 164.6; HRMS calcd para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>H 465.1662; encontrado 435.1677. El compuesto 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2,2- dimetil[1,3]dioxolan- 4- il]metil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona es además un compuesto del invento.

#### **Ejemplos 13.b.- 16.b.**

Los derivados de intermedios de 4- amino- 6,7- metilendioxiquinolina *o*- yodobenzamida utilizados en los Ejemplos 13.a.- 16.a. fueron preparados utilizando el siguiente procedimiento general.

Una solución 2.0M de cloruro de oxalilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3 equiv.) fue adicionada a una solución de ácido 2- yodo- 5,6- dimetoxibenzoico (1.0 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (≈ 60 mL por 10 mmol de ácido benzoico) y la solución agitada a reflujo por 3 h. Se dejó que la mezcla se enfriara y luego fue concentrada y secado *al vacío*. Al residuo le fue adicionado una solución apropiada de 4- amino- 6,7- dimetoxiquinolona (1.0 equiv), trietilamina (2 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (≈ 60 mL por 4 mmol de aminoquinolona). La mezcla de la reacción luego fue agitada a reflujo bajo N<sub>2</sub>. En el caso de aquellos derivados que tienen una alquilamina incorporada en sus estructuras, el residuo fue particionado entre CHCl<sub>3</sub> y 10% NaOH. La capa acuosa fue repetidamente separada con CHCl<sub>3</sub>. Todas las soluciones de CHCl<sub>3</sub> (partición inicial y extractos) fueron combinadas y secadas (MgSO<sub>4</sub>). La capa acuosa fue neutralizada con 20% NaOH y extraída con CHCl<sub>3</sub>, secada (MgSO<sub>4</sub>) y evaporada.

**Example 13.b.** N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [(2- (*t*- butildimetilsilaniloxi)- etil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparada de 4- [N- [2- (*t*- Butildimetilsilaniloxi)etil]amino- 6,7- metilendioxiquinolina (400 mg, 1.15 mmol) en 51.7% de rendimiento con un tiempo de reacción de 12 h, a partir del ácido clorhídrico preparado utilizando 5.0 mmol de cloruro de oxalilo y 1.38 mmol de ácido 2- yodo- 5,6- dimetoxibenzoico. El Compuesto **8h** tuvo: pto. fus. 79- 80 °C; IR (KBr); 1653 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 0.004 (d, 3H, *J* = 4.2Hz), 0.82 (s, 9H), 3.26 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.84- 4.02 (m, 4H), 6.13 (d, 2H, *J* = 4Hz), 6.40 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, *J* = 4.2Hz), 7.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, *J* = 4Hz); HRMS calcd para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ISiN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>H 637.1232; observado 637.1212

**Example 14.b.** N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [2- (2- (*t*- butildimetilsilaniloxi)- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparada de 4- [N- [2- [2- (*t*- Butildimetilsilaniloxi)etoxi]etil]amino- 6,7- metilenedioxiquinolina (354 mg, 9.0 mmol) en 60% de rendimiento con un tiempo de reacción de 24 h, a partir del ácido clorhídrico preparado utilizando 4.5 mmol de cloruro de oxalilo y 1.8 mmol de ácido 2- yodo- 5,6- dimetoxibenzoico. El Compuesto **8i** tuvo: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 0.006 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 3.27 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, *J* = 4.6), 3.67 (t, 2H, *J* = 5.6), 3.69 (s, 3H), 3.76- 4.55 (m, 4H), 6.10 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.30- 7.32 (tres sencillos, 3H), 8.52 (d, 1H, *J* = 4.8).

**Ejemplo 15.b.** N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [1- [(*t*- butildimetilsilaniloxi)- metil]- N- 2- dimetilaminoetil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparado de 4- [N- 4- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- [(*t*- butildimetilsilaniloxi)metil]- etil]amino- 6,7- metilenedioxiquinolina (0.48 mg, 1.2 mol) con 55% de rendimiento con un tiempo de reacción de 18 h, a partir del ácido clorhídrico preparado utilizando 5.9 mmol de cloruro de oxalilo y 2.4 mmol de 2- yodo- 5,6- ácido dimetoxibenzoico. Compuesto **8j** tuvo: IR (CHCl<sub>3</sub>) 1656; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) [atropisómeros sin resolver en una proporción aparente 57:43 ar r.t.] atropisómero mayor δ 0.01 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 2.34 (s, 6H), 2.55 (m, 1H), 2.85 (m, 1H); 3.43 (s, 3H), 3.71(s, 3H) 3.86- 4.04 (m, 3H), 6.12 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.29- 7.31 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, *J* = 5.0), 8.00 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, *J* = 4.4); atropisómero menor δ 0.17 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 2.15 (s, 6H), 2.55 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.72 (s, 3H) 3.86- 4.04 (m, 3H), 6.13 (s, 2H), 6.53(s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, *J* = 4.8), 8.25 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, *J* = 5.2).

**Ejemplo 16.b.** N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [(2,3- dihidroxi)propil]- 2- yodo- 5,6- dimetoxibenzamida. Preparada de 4- [N- (2,2- dimetilo- [1,3]dioxolan- 4- il)metil]amino- 6,7- metilendioxiquinolina (290 mg, 0.9 mmol) con 47% de rendimiento con un tiempo de reacción de 12 h, a partir del ácido clorhídrico preparado utilizando 30 mmol de cloruro de oxalilo y 13 mmol de 2- yodo- 5,6- ácido dimetoxibenzoico. El cloruro ácido fue adicionado como solución de cloruro de metileno a una solución de **7k** en 125 mL de DME conteniendo trietilamina (3.04 g 30.1 mmol). El Compuesto **8k** tuvo: IR (CHCl<sub>3</sub>) 1653; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.94 (m, 3H), 4.61 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, *J* = 4.8), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, *J* = 4.8); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 25.6, 26.9, 55.6, 56.1, 56.4, 68.2, 73.2, 82.8, 98.2, 98.7, 102.4, 106.1, 110.3, 120.7, 121.7, 124.1, 133.3, 147.5, 148.0, 148.8, 149.5, 150.0, 151.5, 152.3, 167.8; HRMS calcd para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>·H : 593.0785; encontrado 593.0802.

#### **Ejemplos 13.c.- 15.c.**

Los alcoholes intermedios de los Ejemplos 13.d. – 15.d. fueron convertidos en sus correspondientes éteres de sililo utilizando el siguiente procedimiento general.

Una mezcla de un derivado de 4- amino- 6,7- metilendioxiquinolina (1.0 mmol equiv.), imidazol (1.1 mmol equiv.) y *t*- cloruro de *t*- butildimetilsilo (1.2 mmol equiv.) en DMF (15 mL por mmol equiv) fue agitado a temperatura ambiente por 6 h. El DMF fue removido *al vacío*, agua fue adionada al residuo, y el sólido fue filtrado y secado.

**Ejemplo 13.c.** 4- [N- [2- (*t*- Butildimetilsilanilo)etil]amino- 6,7- metilendioxiquinolina. Preparado de N- (6,7- Metilenedioxiquinolina- 4- ilo)etanolamina con 48.7% rendimiento; pto. fus. 215- 216 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 0.01 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 3.39 (dd, 2H, *J* = 6, 12), 3.80 (t, 2H, *J* = 6.2), 6.14 (s, 2H), 6.42 (d, 1H, *J* = 5.4), 7.12 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 4.8).

**Ejemplo 14.c.** 4- [N- [2- (*t*- Butildimetilsilanilo)etoxi]etil]amino- 6,7- metilenedioxiquinolina. Preparado de 2- [2- [N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- ilo)]amino]etoxietanol con 39% de rendimiento (rendimiento total a partir de **5**); <sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.1 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 3.64- 3.69 (m, 4H), 3.84 (d, 2H, *J* = 5.2), 3.93 (d, 2H, *J* = 5.2), 6.15 (s, 2H), 6.56 (d, 1H, *J* = 6.4), 7.42 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 6.4).

**Ejemplo 15.c.** 4- [N- 4- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- [(*t*- butildimetilsilanilo)metil]-

5 **etilo]amino- 6,7- metilenedioxiquinolona.** Preparado de 2- [[N- (6,7- Metilenedioxiquinolona- 4- ilo)]amino]- 3- (N,N- dimetilamino)propanol en 25% de rendimiento (rendimiento total a partir de 5); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) [atropisómeros no resueltos en una proporción aparente de 57:43 a temp. ambiente] atropisómero mayor δ 0.07(s, 6H), 0.92- 0.94 (s, 9H), 2.24 (s, 6H), 2.45- 2.55 (m, 2H), 3.60- 4.05 (m, 3H), 5.40 (d, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.45 (d, 1H, *J* = 6.4), 7.02 (s, 1H), 7.30  
10 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 6.4); atropisómero menor δ 0.09 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 2.30 (s, 6H), 2.45- 2.55 (m, 2H), 3.60- 4.05 (m, 3H), 5.40 (d, 1H), 6.0 (s, 2H), 6.45 (d, 1H, *J* = 6.4), 7.02 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 6.4)

**Ejemplo 16.c.** 4- [N- (2,2- dimetilo- [1,3]dioxolan- 4- ilo)metil]amino- 6,7-

15 **metilenedioxiquinolona.** Una mezcla de 3- [[N- (6,7- Metilenedioxiquinolona- 4- ilo)]amino]- 1,2- propandiol (500 mg, 1.9 mmol), ácido *p*- toluenesulfónico (5 mg, 0.02 mg) en DMF (20 mL) y 2,2- dimetoxipropano (5 mL), fue calentado a 80 °C y agitado a esta temperatura por 18 h. A la solución enfriada le fue adicionada 1 mL de piridina y el solvente evaporado *al vacío*. El material crudo fue cromatografiado en 96:4 de metanol cloroformo para dar 466 mg de acetona, en 81% de producción; pto. fus. 219- 221 °C; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.35 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 3.74 (m, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.94 (d, 1H, *J* = 7.2), 7.20 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, *J* = 7.2); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 23.5, 25.1, 45.0, 66.0, 73.6, 96.5, 97.7, 97.8, 103.1, 109.1, 112.2, 135.8, 138.6, 148.4, 153.3, 155.3; HRMS calcd para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 302.1267; encontrado 302.1267.

5

**Ejemplos 13.d- 16.d.**

Los derivados de intermedios de 4- amino- 6,7- dimetoxiquinolona utilizados en los Ejemplos 13.c- 16.c. fueron preparados utilizando el siguiente procedimiento general.

4- Cloro- 6,7- metilendioxiquinolona fue agitado en reflujo de fenol (5.5 mol equiv.) por  
30 2.5 h. La temperatura fue reducida a 100 °C y la amina primaria (1.0 mol equiv.) adicionada con agitación. La reacción luego fue dejada a 100 °C por varias horas, y el fenol removido mediante

destilación de Kugelrohr bajo presión reducida. En el caso de aquellos derivados que tienen una alquilamina incorporada en sus estructuras, el residuo fue particionado entre  $\text{CHCl}_3$  y 10% NaOH. La capa acuosa fue separada repetidamente con  $\text{CHCl}_3$ . Todas las soluciones de  $\text{CHCl}_3$  (partición inicial y extractos) fueron combinadas y secadas ( $\text{MgSO}_4$ ). Otros derivados de 4-amino metilenedioxiquinolina fueron purificados mediante cromatografía de columna.

**Ejemplo 13.d.** N- (6,7- Metilenedioxiquinolina- 4- ilo)etanolamina fue preparada de etanolamina (0.6 g, 10 mmol) de en 53.9% de rendimiento con un tiempo de reacción de 24 h: pto. fus. 233- 234 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  3.51 (dd, 2H,  $J = 10.4, 6.$ ), 3.69 (t, 2H,  $J = 6.0$ ), 6.27 (s, 2H), 6.72 (d, 1H,  $J = 7.0$ ), 7.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (d, 1H,  $J = 7.0$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ); 46.5, 59.5, 98.6, 98.8, 100.3, 103.8, 113.2, 137.6, 141.0, 148.2, 152.8, 155.0 ; HRMS calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{H}$ : 232.0848; encontrado 232.0881.

**Ejemplo 14.d.** 2- [2- [N- (6,7- Metilenedioxiquinolina- 4- ilo)]amino]etoxietanol fue preparada de 2- [2- (hidroxietilo)etoxi]etilamina (0.76 g, 7.2 mmol) con un tiempo de reacción de 18 h. El compuesto fue convertido directamente a sus derivados de *t*- butildimetilsilanilo en el Ejemplo 14.c. arriba.

**Ejemplo 15.d.** 2- [[N- (6,7- Metilenedioxiquinolina- 4- ilo)]amino]- 3- (N,N- dimetilamino)propanol fue preparada de 1- (hidroximetilo)- 2- (N,N- dimetiletilenediamina (1.13 g, 9.6 mmol) con un tiempo de reacción 48 h. El compuesto fue convertido directamente a sus derivados de *t*- butildimetilsilanilo en el Ejemplo 15.c. arriba.

**Ejemplo 16.d.** 3- [[N- (6,7- Metilenedioxiquinolina- 4- ilo)]amino]- 1,2- propandiol fue preparada de 3- amino- 1,2- propanediol (1.32 g, 14.5 mmol) en 34% de producción con un tiempo de reacción de 24 h: pto. fus. 213- 217 °C (dec.);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.67 (m, 5H), 6.26 (s, 2H), 6.87 (d, 1H,  $J = 7.2$ ), 7.19 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.21 (d, 1H,  $J = 7.2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  45.7, 63.1, 69.4, 96.8, 97.4, 97.8, 103.0, 112.3, 136.1, 138.9, 148.2, 153.0, 155.0; HRMS calcd para  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ : 262.0954; encontrado 262.0954.

**Ejemplo 17:** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etilo]- 5,6- dihidro- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina (4a):

A una solución de 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etilo]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona (160 mg, 0.38 mmol) en THF (650 mL) fue adicionado  
 5 LiAlH<sub>4</sub> (75 mg, 2.0 mmol), y la mezcla fue agitada bajo nitrógeno a reflujo. Después de 2 horas, unas 2.0 mmol de LiAlH<sub>4</sub> fueron de Nuevo adicionadas. La reacción fue sometida a reflujo por 3 horas adicionales, luego dejada para enfriar a temperatura ambiente. La reacción fue enfriada mediante adición secuencial de agua (5 gotas), 10% de NaOH (5 gotas), y agua (5 gotas). La mezcla fue filtrada a través de Celite® y evaporada, y la mezcla cruda fue cromatografiada en  
 10 sílice en 98:2 cloroformo- metanol, para dar 132 mg de producto reducido, en 85 % de rendimiento; pto. fus. 271- 273 °C (dec.); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.24 (s, 6H), 2.58 (t, 2H, *J* = 6.8), 3.12 (t, 2H, *J* = 6.8), 3.97 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.13 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 9.05 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 46.0, 50.6, 51.2, 56.2, 26.3, 58.4, 99.6, 101.7, 105.7, 106.6, 110.0, 120.7, 123.1, 124.8, 131.1, 144.1, 146.9, 148.0, 149.0, 149.4, 149.8,  
 15 150.2; HRMS calcd para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 407.1845; encontrado 407.1848.

**Ejemplo 18:** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- metiletilo]- 5,6- dihidro- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina. El compuesto del título fue preparado de la siguiente manera. 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- metiletilo]-  
 20 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona (80 mg, 0.18 mmol; Ejemplo 7) en THF (150 mL) fue adicionado a LiAlH<sub>4</sub> (50 mg, 1.3 mmol), y la mezcla fue agitada bajo nitrógeno a reflujo por 4h.. La reacción fue enfriada mediante adición secuencial de agua (5 gotas), 10% de NaOH (5 gotas) y agua (5 gotas). La mezcla fue filtrada a través de Celite® y evaporada, y la mezcla cruda fue cromatografiada en sílice en 1.0% de metanol en cloroformo para dar 35 mg de producto  
 5 reducido, en 45.4% de rendimiento; pto. fus. 153- 154 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (d, 3H, *J* = 8), 2.38 (dd, 2H, *J* = 12.2, 8.0), 3.68- 3.80 (m, 1), 3.88 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.16 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.88 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 17.7, 45.6, 46.0, 56.2, 56.4, 57.8, 64.2, 100.1, 101.7, 105.8, 106.4, 108.5, 120.5, 120.6, 123.6, 126.9, 143.4, 146.6, 147.7, 148.9, 149.5, 149.6, 150.0 ; HRMS calcd para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>H 422.2002; encontrado  
 30 422.2081.

**Ejemplo 19:** 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N,N- dietilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona.

Una mezcla de N- (6,7- Metilenedioxiquinolina- 4- ilo)- N- [2- (N,N- dietilamino)etilo]-  
5 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida (577 mg, 1.0 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (45, 0.2 mmol), P(*o*- tolilo)<sub>3</sub>  
(122 mg, 0.4 mmol), y carbonato de plata (550 mg, 2.0 mmol) fue calentado a reflujo en DMF  
(30 mL) y agitado bajo nitrógeno por 30 minutos. La mezcla de la reacción fue enfriada a  
temperatura ambiente, diluida con cloroformo y filtrada a través de un lecho de Celite®. El  
filtrado fue bien lavado con 90:10 cloroformo- metanol. Luego el solvente fue removido bajo  
10 presión reducida y el residuo resultante fue cromatografiado en gel de sílice utilizando 99:1  
cloroformo- metanol para dar el compuesto ciclizado (250 mg) como un sólido blanco, en 56%  
de rendimiento; pto. fus. 221- 223 °C (dec.); IR (CHCl<sub>3</sub>) 3029, 3009, 2971, 2939, 2910, 1648,  
1611, 1570, 1523, 1497, 1467, 1386, 1310, 1267, 1248, 1217, 1213, 1166, 1040; <sup>1</sup>H NMR  
(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (t, 6H, *J*=7.0), 2.80 (1, 4H, *J*=7.0), 3.04 (t, 2H, *J*=6.7), 4.06 (s, 3H), 4.13 (s, 3H),  
15 4.63 (t, 2H, *J*=6.7), 6.17 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.37 (s,  
1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 12.0, 47.6, 49.6, 51.7, 56.3, 101.4, 102.0, 102.2, 107.0, 108.9, 111.8,  
115.0, 119.5, 127.7, 141.1, 143.5, 147.3, 147.7, 149.9, 150.3, 154.2, 164.2; HRMS calcd para  
C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>H: 450.2030; encontrado: 450.2032.

20 a. 4- [[2- (Dietilamino)etilo]amino]- 6,7- metilenedioxiquinolina. 4- Cloro- 6,7-  
metilenedioxiquinolina. (1.0 g, 4.83 mmol) fue agitada en fenol hervido por 2.5 horas. Luego la  
mezcla fue enfriada a 140 °C y N,N- dietiletilenediamina (1.16 g, 10.0 mmol) fue adicionada. La  
mezcla de la reacción fue agitada a esta temperatura por 18 horas, y luego el fenol fue removido  
sobre el Kugelrohr. El residuo crudo fue particionado entre el diluido de HCl (100 mL) y  
25 cloroformo (100 mL), y la fase orgánica fue extractada con el diluido de HCl (100 mL). Las  
fases de combinados acuosos fueron lavadas con cloroformo (100 mL) y luego basificadas con  
30% de NaOH, extraídas extraídas con cloroformo (3 x 100 mL), secadas (MgSO<sub>4</sub>) y evaporadas  
para dar 793 mg como sólido blanco, in 58% de producción; pto. fus. 201- 202 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>)  
3364, 2967, 2936, 2907, 2875, 1620, 1546, 1466, 1295, 1222, 1218, 1210, 1152, 1041; <sup>1</sup>H NMR  
30 (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09 (t, 6H, *J*=7.2), 2.61 (q, 4H, *J*=7.2), 2.82 (t, 2H, *J*=5.8), 3.26 (m, 2H), 5.71 (br,  
1H), 6.08 (d, 2H), 6.35 (d, 1H, *J*=5.2), 7.03 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, *J*=5.2); <sup>13</sup>C NMR

(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.2, 40.1, 46.7, 51.0, 96.1, 99.0, 101.5, 106.7, 114.5, 146.5, 146.7, 149.1, 149.6, 149.9; HRMS calcd para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 287.1634; encontrado: 287.1631.

b. **N- (6,7- Metilenedioxiquinolona- 4- ilo)- N- [2- (N,N- dietilamino)etilo]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida.** El cloruro de oxalilo (1.12 g , 8.8 mmol) fue adicionado a una solución de 2- yodo- 4,5- ácido dimetoxibenzoico (820 mg, 2.6 mmol; ver arriba.) en cloruro de metileno anhidro (40 mL) y la mezcla agitada fue refluja por 4 horas. La mezcla luego fue concentrada para secar a presión reducida. El cloruro ácido fue disuelto en 40 mL de cloruro de metileno y adicionada a una solución de 4- [[2- (Dietilamino)etilo]amino]- 6,7- metilenedioxiquinolona (640 mg, 2.2 mmol), y trietilamina (2.2g, 22 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) y la mezcla resultante fue agitada a reflujo al vacío por 2 horas. La mezcla de la reacción fue enfriada y lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 75 mL), y extraída en diluido de HCl (4 x 100 mL). El extracto acuoso luego fue neutralizado con 30% de NaOH y extraído con CHCl<sub>3</sub> (4 x 100 mL), lavado con salmuera (100mL), secado (MgSO<sub>4</sub>) y evaporado, rindiendo 1.1 g como un pegamento semisólido pegajoso, en 86% de rendimiento; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.96 (t, 6H, *J*=7.2), 2.54 (q, 4H, *J*=7.2), 2.82 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, *J*=4.8), 7.33 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, *J*=4.8); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.8, 47.1, 47.5, 50.7, 55.5, 56.1, 82.7, 98.5, 102.2, 106.7, 110.6, 120.1, 121.8, 122.7, 133.7, 146.3, 148.1, 148.3, 148.5, 149.0, 149.7, 151.0, 170.0; HRMS calcd para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>IH: 578.1153; encontrado: 578.1153.

El intermedio de 4- Cloro- 6,7- metilendioxiquinolona fue preparado como se describió anteriormente.

El intermedio de ácido 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzoico fue preparado de la siguiente manera.

c. **ácido 2- Yodo- 4,5- dimetoxibenzoico.** Una mezcla de ácido 2- amino- 4,5- dimetoxibenzoico (10.0 g, 50mmol) en agua (100 mL) y concentrada H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (14 mL) fue enfriada a 5 °C y una solución de NaNO<sub>2</sub> (3.5 g) en agua (12.5 mL) fue adicionada de manera gota a gota mientras se mantenía la temperatura entre 0- 5 °C. Luego de la adición la mezcla fue agitada a

esta temperatura por 30 minutos adicionales. Luego una solución de KI (13.0 g, 78.3 mmol) en agua (20.5 mL) y concentrada H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4.4 mL) fue rápidamente adicionada y el frasco fue transferido a un baño de aceite que había sido precalentado a 105 °C. La mezcla fue agitada por 30 minutos luego del inicio del reflujo. El frasco luego fue enfriado y extraído dentro de cloroformo (3 x 300 mL), lavado con agua (3 x 200 mL), diluido HCl (200 mL), y salmuera (200 mL), luego el solvente fue secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporado, y el residuo fue cromatografiado en cloroformo para dar 13.1 g como un sólido blanco, en 84% de producción; pto. fus. 162.0- 163.5 °C (lit. pto. fus. 159- 160 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.65 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 56.1, 56.4, 85.8, 114.8, 124.3, 124.5, 148.8, 152.7, 170.5.

**Ejemplo 20:** Utilizando similares procedimientos para aquellos descritos arriba, el compuesto 2,3- dimetoxi-8,9- metilenedioxi- 11- [2- (4- metilpiperazina- 1- ilo)etilo]- 11H- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona además fue preparada.

**Ejemplo 21:** Utilizando similares procedimientos para aquellos descritos arriba, los siguientes compuestos del invento además fueron preparados: 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- (2- piperidinoetilo)- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (4- benzilpiperazina- 1- ilo)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- formilmetilo- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; y 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N- metilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona.

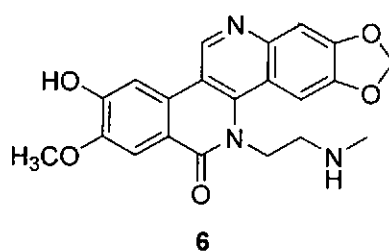
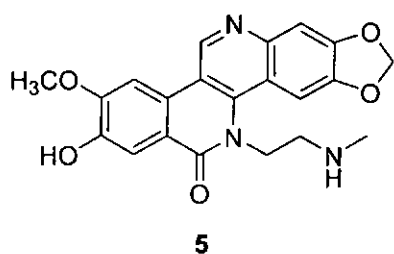
**Ejemplo 22:** Las actividades in vitro e in vivo del compuesto 2 y dos de sus metabolitos (compuesto 5 y compuesto 6) fueron explorado y comparados con la actividad de los inhibidores de la Top I camptotecina. En ratones in Vitro, rata, perro, y humano, el compuesto 2 exhibió alta estabilidad metabólica, union al plasma de 88- 93% y exhibió concentración de partición dependiente en células de glóbulos rojos. In vivo, el compuesto 2 tuvo un gran volumen de distribución y baja a moderada depuración en ratones, rata y perro. En ratones sin pelaje (mutantes), el t<sub>1/2</sub> para el compuesto 2 fue 3.6 h (po), 10.4 h (ip) y 5.1h (iv) y más largos en ratones portadores del tumor. En cáncer de colon humano HCT- 116, cáncer de colon HT- 29 y células NCI- H460 NSCLC la respuesta de la concentración para el compuesto 2, compuesto 5 y

compuesto 6 fue la misma. Sobre la exposición de 72 horas de las células al compuesto 2, compuesto 5 y compuesto 6 las concentraciones IC<sub>50</sub> fueron de 0.5- 0.65 nM y las concentraciones IC<sub>90</sub> fueron 1.8- 2 nM. Para mayor evaluación de la actividad antitumoral del compuesto 2, como se comparó con muchos agentes anticáncerígenos aprobados, el compuesto 5 fue evaluado en seis modelos de xenoinjerto: melanoma LOX- IMVI, colon DLD- 1 y HCT- 15, seno MDA- MB- 231, cáncer de pulmón NCI- H292 y NCI- H1299. El Compuesto 2 además fue comparado contra dos de sus metabolitos, el compuesto 5 y el compuesto 6, en el cáncer de colon HCT- 116 que resultó en actividad comparable con el compuesto 5. El Compuesto 2 fue administrado intravenosamente en un horario QODx3 por 2 ciclos. El retraso en el crecimiento del tumor, TGD, (T- C) e incremento en la duración de vida, ILS, (T- C) para cada estudio son puestos en lista abajo en la tabla.

| Tratamientos | Dosis (mg/kg/día) | Ruta/Horario          | TGD (T- C) | ILS (T/C) | Línea tumoral |
|--------------|-------------------|-----------------------|------------|-----------|---------------|
| Compuesto 2  | 1                 | IV/QODx3 por 2 ciclos | 2 días     | 1.1x      | LOX- IMVI     |
| Compound 2   | 2                 | IV/QODx3 por 3 ciclos | 25 días    | 2.8x      |               |
| Dacarbazina  | 90                | IP/QDx5               | 14 días    | 2.0x      |               |
| Compuesto 2  | 4                 | IV/QODx3 por 2 ciclos | 8 días     | 1.2x      | DLD- 1        |
| 2CPT- 11     | 60                | IV/Q4Dx3              | 5 días     | 1.1x      |               |
| Compuesto 2  | 1                 | IV/QODx3 por 2 ciclos | 14 días    | 1.3x      | HCT- 15       |
| Compuesto 2  | 2                 | IV/QODx3 por 2 ciclos | 35 días    | 1.8x      |               |
| CPT- 11      | 60                | IV/Q4Dx3              | 28 días    | 1.7x      |               |
| Compuesto 2  | 1                 | IV/QODx3 por 2 ciclos | 21 días    | 1.7x      | MDA- MB- 231  |
| Compuesto 2  | 1.36              | IV/QODx3 por 2 ciclos | >47 días   | >2.3x     |               |
| Compuesto 2  | 1.7               | IV/QODx3 por 2 ciclos | 35 días    | 2.0x      |               |
| Docetaxel    | 20                | IV/QODx3              | >47 días   | >2.3x     |               |
| Compuesto 2  | 1                 | IV/QODx3 por 2 ciclos | 18 días    | 1.5x      | NCI- H292     |
| Compuesto 2  | 1.36              | IV/QODx3 por 2 ciclos | 21 días    | 1.6x      |               |
| Compuesto 2  | 1.7               | IV/QODx3 por 2 ciclos | 21 días    | 1.6x      |               |
| Docetaxel    | 20                | IV/QODx3              | 39 días    | 2.1x      |               |
| Compuesto 2  | 1                 | IV/QODx3 por 2 ciclos | 20 días    | 1.7x      | NCI- H1299    |
| Compuesto 2  | 1.36              | IV/QODx3 por 2 ciclos | 24 días    | 1.8x      |               |
| Compuesto 2  | 1.7               | IV/QODx3 por 2 ciclos | 34 días    | 2.1x      |               |
| Docetaxel    | 20                | IV/QODx3              | 17 días    | 1.6x      |               |
| Compuesto 5  | 4                 | IV/QODx3 por 2 ciclos | 25 días    | 1.8x      | HCT- 116      |
| Compuesto 5  | 6                 | IV/QODx3 por 2 ciclos | 28 días    | 1.9x      |               |
| Compuesto 5  | 8                 | IV/QODx3 por 2 ciclos | 32 días    | 2.0x      |               |
| Compuesto 2  | 1.7               | IV/QODx3 por 2 ciclos | 28 días    | 1.9x      |               |

15

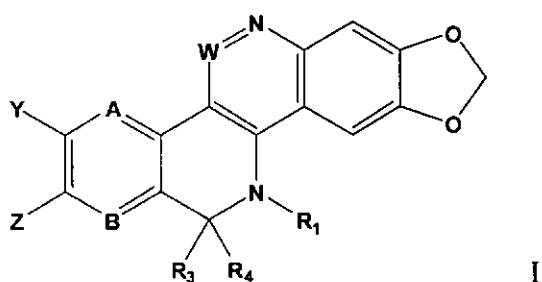
Todas las dosis del compuesto 2 fueron bien toleradas resultando en un a pérdida de peso máxima de  $\leq 20\%$ , excepto para los dosis altas en el HCT- 15 y NCI- H292 en los cuales hubo una pérdida de peso máxima de 25.7 y 20.9%, respectivamente.



Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente son incorporados en la presente como referencia, y se incorporaron como referencia. El invento ha sido descrito con referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, se debe entender que muchas variaciones y modificaciones pueden ser hechas mientras permanezcan éstas dentro del espíritu y alcance del invento.

## REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula I:

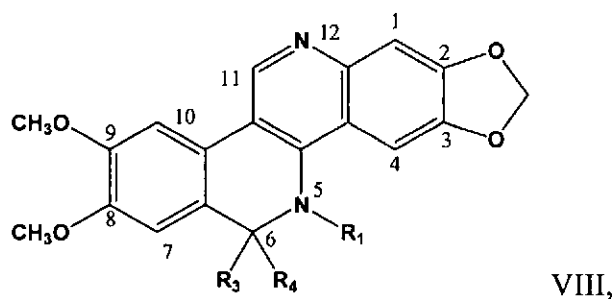


I

en donde:

- 5           A y B son independientemente N ó CH;  
              W es N ó CH;  
              R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo, o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo  
              sustituídos, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos son =O, =S, =NH ó =N- R<sub>2</sub>;  
              Y y Z son independientemente hidroxí, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxílo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxílo sustituido, (C<sub>1</sub>-  
              C<sub>6</sub>) alcanoiloxílo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcanoiloxílo sustituido, - O- P(=O)(OH)<sub>2</sub>, u -O- C(=O) NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>; o Y y  
              Z junto con los átomos de carbono cíclicos a los cuales están unidos forman un anillo de  
              alquilendioxílo con entre 5 a 7 átomos cíclicos.  
              R<sub>1</sub> es un - (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con uno o más grupos solubilizantes R<sub>z</sub>;  
              R<sub>2</sub> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido; y  
              R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente cada uno (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido; o  
              R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo N'- {(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo}  
 10       mas arilos, heteroarilos, o heterociclos;  
              o una sal farmacéuticamente aceptable o profármacos de los mismos.  
              para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de cólon o mieloma múltiple en un  
              mamífero.

2. El uso de la reivindicación 1 donde A es CH.
3. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1- 2 donde B es CH.
4. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1- 3 donde Y es - OCH<sub>3</sub>.
5. El uso de cualquiera de la s reivindicaciones 1- 4 donde es OCH<sub>3</sub>.
6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1- 5 donde R<sub>1</sub> es un (C1- C6)alquilo sustituido con uno o más grupos NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.
7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntas son =O.
8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1- 7 donde W es CH.
9. El uso de la reivindicación 1 donde el compuesto es 11,12- dihidro- 2,3- dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- {2- (dimetilamino)etil}- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármacos de los mismos.
10. El uso de la reivindicación 1 donde el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula VIII:



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. El uso de la reivindicación 1 donde el compuesto de la fórmula I es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N,N- dietilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; o 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N- metilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. El uso de la reivindicación 1 donde el compuesto de la fórmula I es:

11,12- dihidro- 2,3- dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [2- (dimetilamino)etil]- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona (E);

5 2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [(2- dietilamino)etilo]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona;

2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [(2- dietilamino)- 1- metiletil]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona;

10 2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- (2- tetrahidrofurano)etil- 11H- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona;

2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [2- (pirrolidina- 1- il)etil]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona;

2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [2- (piperidina- 1- il)etil]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona;

15 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;

8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- metiletil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;

20 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (pirrolidina- 1- il)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;

8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (4- metilpiperazina- 1- il)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;

8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [3- (N,N- dimetilamino)propil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona);

8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- (2- tetrahidrofuranilo)metil- 5H- dibenzo[c,h]1,6-  
naftiridina- 6- ona;

8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (hidroxi)etil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6-  
ona;

5 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (2- hidroxietoxi)etil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6-  
naftiridina- 6- ona;

8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- N,N- dimetilamino- 1- (hidroximetilo)etil]- 5H-  
dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona;

10 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2,3- dihidroxi)propil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6-  
naftiridina- 6- ona;

8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etil]- 5,6- dihidro-  
dibenzo[c,h]1,6- naftiridina;

8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- metiletil]- 5,6- dihidro-  
dibenzo[c,h]1,6- naftiridina;

15 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6-  
naftiridina- 6- ona;

2,3- dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [2- (4- metilpiperazina- 1- il)etil]- 11H- 5,6,11-  
triazacrisen- 12- ona;

20 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- (2- piperidinoetil)- 5H- dibenzo[c,h]1,6- naftiridina-  
6- ona;

8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (4- benzilpiperazina- 1- il)etil]- 5H-  
dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona;

8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- formilmetil- 5H- dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona;

o

25 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6-  
naftiridina- 6- ona;

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de de los mismos.

13. El uso de cualquiera de la reivindicaciones 1- 12 donde el cáncer es cáncer de colon.

14. El uso de cualquiera de la reivindicaciones 1- 12 donde el cáncer es mieloma múltiple.

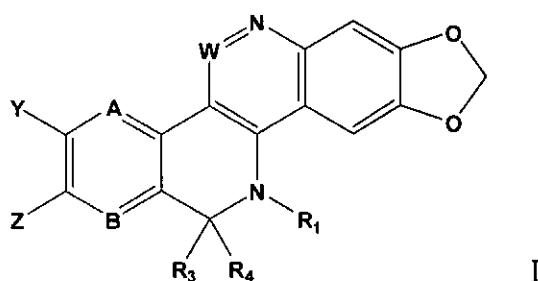
15. El uso de las reivindicaciones 1, 13, o 14 donde el compuesto es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El uso de las reivindicaciones 1, 13, o 14 donde el compuesto es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona.

17. El uso de las reivindicaciones 1, 13, o 14 donde el compuesto es una sal de citrato de 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona.

18. Un compuesto de la fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió en cualquiera de las reivindicaciones 1- 12 y 15- 17 para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de cáncer de colon o mieloma múltiple.

19. Una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I:



donde:

A y B son independientemente N ó CH;

W es N ó CH;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo, o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo sustituidos, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos son =O, =S, =NH ó =N- R<sub>2</sub>;

Y y Z son independientemente hidroxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxilo sustituido, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcanoiloxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcanoiloxilo sustituido, - O- P(=O)(OH)<sub>2</sub>, u -O- C(=O) NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>; o Y y Z junto con los átomos de carbono cíclicos a los cuales están unidos forman un anillo de alquilendioxi con entre 5 a 7 átomos cíclicos.

R<sub>1</sub> es un - (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con uno o más grupos solubilizantes R<sub>z</sub>;

R<sub>2</sub> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido; y

R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente cada uno (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido; o R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo N'- {(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo} piperazino, pirrolidino, o piperidino, dicho anillo puede opcionalmente ser sustituido con uno o mas arilos, heteroarilos, o heterociclos;

- 5           o una sal farmacéuticamente aceptable o profármacos de los mismos; y  
un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19 donde el compuesto de la fórmula I es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dietilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; o 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N- meteilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 19- 20 donde el cáncer es cáncer de colon.

22. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 19- 20 donde el cáncer es mieloma múltiple.

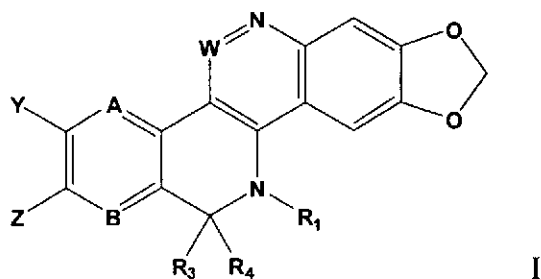
23. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 19- 20 donde el cáncer es cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCLC), melanoma, cáncer de pulmón NCI- H292, cáncer renal, cáncer de pulmón H1299, cáncer colorectal, cáncer cervical, o cáncer de seno.

24. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 19- 23 donde el compuesto es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridina- 6- ona; una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 19- 23 donde el compuesto es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6-naftiridina- 6- ona.

26. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 19- 23 donde el compuesto es una sal de citrato de 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona.

27. El uso de un compuesto de la fórmula I:



donde:

A y B son independientemente N ó CH;

W es N ó CH;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo, o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo sustituidos, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos son =O, =S, =NH ó =N- R<sub>2</sub>;

Y y Z son independientemente hidroxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxilo sustituido, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcanoiloxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcanoiloxilo sustituido, - O- P(=O)(OH)<sub>2</sub>, u -O- C(=O) NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>; o Y y Z junto con los átomos de carbono cíclicos a los cuales están unidos forman un anillo de alquilendioxi con entre 5 a 7 átomos cíclicos.

R<sub>1</sub> es un - (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con uno o más grupos solubilizantes R<sub>z</sub>;

$R_2$  es ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo o ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo sustituido; y

$R_c$  y  $R_d$  son independientemente cada uno ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo o ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo sustituido; o  $R_c$  y  $R_d$  juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo N'- {( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo} piperazino, pirrolidino, o piperidino, dicho anillo puede opcionalmente ser sustituido con uno o mas arilos, heteroarilos, o heterociclos;

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable o profármacos de los mismos; y  
para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de células no pequeñas de pulmón, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer colorectal, cáncer cervical, o cáncer de seno en un mamífero.

28. El uso de la reivindicación 27 donde A es CH.

29. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 28 donde B es CH.

30. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 29 donde Y es -  $OCH_3$ .

31. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 30 donde Z es  $OCH_3$ .

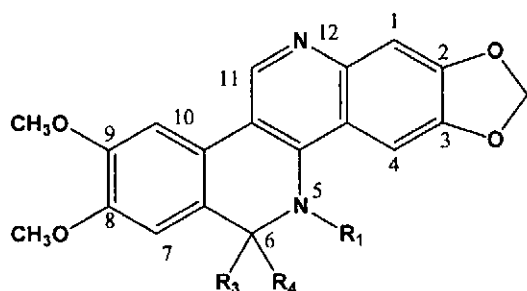
32. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 31 donde  $R_1$  es una ( $C_1$ -  $C_6$ )alquilo sustituida con una o más grupos  $R_a R_b$ .

33. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 32 donde  $R_3$  y  $R_4$  juntas son =O.

34. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 33 donde W is CH.

35. El uso de la reivindicación 27 donde el compuesto es 11,12- dihidro- 2,3- dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- {2- (dimetilamino)etil}- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

36. El uso de la reivindicación 27 donde el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula VIII:



VIII,

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

37. El uso de la reivindicación 27 donde el compuesto de la fórmula I es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona; 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dietilamino)etil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona; o 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de las mismas.

38. El uso de la reivindicación 27 donde el compuesto de la fórmula I es:

11,12- dihidro- 2,3- dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [2- (dimetilamino)etil]- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona (E);

2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [(2- dietilamino)etil]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona;

2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [(2- dietilamino)- 1- metiletil]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona;

2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- (2- tetrahydrofurano)etil- 11H- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona;

2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [2- (pirrolidina- 1- ilo)etil]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona;

2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [2- (piperidina- 1- il)etil]- 11H- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona;

8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etil]- 5H- dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona;

- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- metiletil]- 5H-  
dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (pirrolidina- 1- il)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6-  
naftiridina- 6- ona;
- 5 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (4- metilpiperazina- 1- il)etil]- 5H-  
dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [3- (N,N- dimetilamino)propil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6-  
naftiridina- 6- ona);
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- (2- tetrahidrofuranilo)metil- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6-  
10 naftiridina- 6- ona;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (hidroxi)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6-  
ona;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (2- hidroxietoksi)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6-  
naftiridina- 6- ona;
- 15 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- N,N- dimetilamino- 1- (hidroximetil)etil]- 5H-  
dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2,3- dihidroxi)propil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6-  
naftiridina- 6- ona;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etil]- 5,6- dihidro-  
20 dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- metiletil]- 5,6- dihidro-  
dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6-  
naftiridina- 6- ona;
- 25 2,3- dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [2- (4- metilpiperazina- 1- il)etil]- 11H- 5,6,11-  
triazacrisen- 12- ona;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- (2- piperidinoetil)- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina-  
6- ona;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (4- benzilpiperazina- 1- il)etil]- 5H-  
30 dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;

8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- formilmetil- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;  
o  
8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6-  
naftiridina- 6- ona;  
o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

39. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 38 donde el cáncer es un cáncer de células no pequeñas de pulmón, melanoma, cáncer de pulmón, o cáncer renal.

40. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 38 donde el cáncer es un cáncer colorectal, cáncer cervical, o cáncer de seno.

41. El uso de la reivindicación 27, 39, ó 40 donde el compuesto es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

42. El uso de la reivindicación 27, 39, ó 40 donde el compuesto es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona.

43. El uso de la reivindicación 27, 39, ó 40 donde el compuesto es una sal de citrato de 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona

44. Un compuesto de la fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió en cualquiera de las reivindicaciones 27- 38 y 41- 43 para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de cáncer de células no pequeñas de pulmón, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer colorectal, cáncer cervical, o cáncer de seno.