

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095925-00000-0000

Fecha: 2011-07-29 17:15:02 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 103



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

11-95925

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: MÉTODOS PARA TRATAR EL CÁNCER

SOLICITANTE: RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY
Y GENZYME CORPORATION

DIRECCIÓN: Old Queens Building, Somerset and George Streets,
New Brunswick, NJ 08903. USA. Y 500 Kendall Street Cambridge,
MA 02142. USA

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 29 de Julio de 2011

P2011/000139

Blk, C, D, E
30-08-2011
N, Exm



No. 11-095925- -00000-0000

Fecha: 2011-07-29 17:15:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 103

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000139

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: 1) RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY Y 2) GENZYME CORPORATION

Dirección: 1) Old Queens Building, Somerset and George Streets, New Brunswick, NJ 08903. USA. 2) 500 Kendall Street Cambridge, MA 02142. USA

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700

Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta

TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/022625

Fecha Enero 29, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/088544

Fecha Agosto 05, 2010

6

Título (54) MÉTODOS PARA TRATAR EL CÁNCER

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4375; A61K 31/4985; A61K 31/5025; A61K 35/00.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Enero 30, 2009

Septiembre 9, 2009

(31) Número de Solicitud

61/148,881

61/240,873

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Julio de 2011



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **DECLARACION REGIA 4.17.**



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



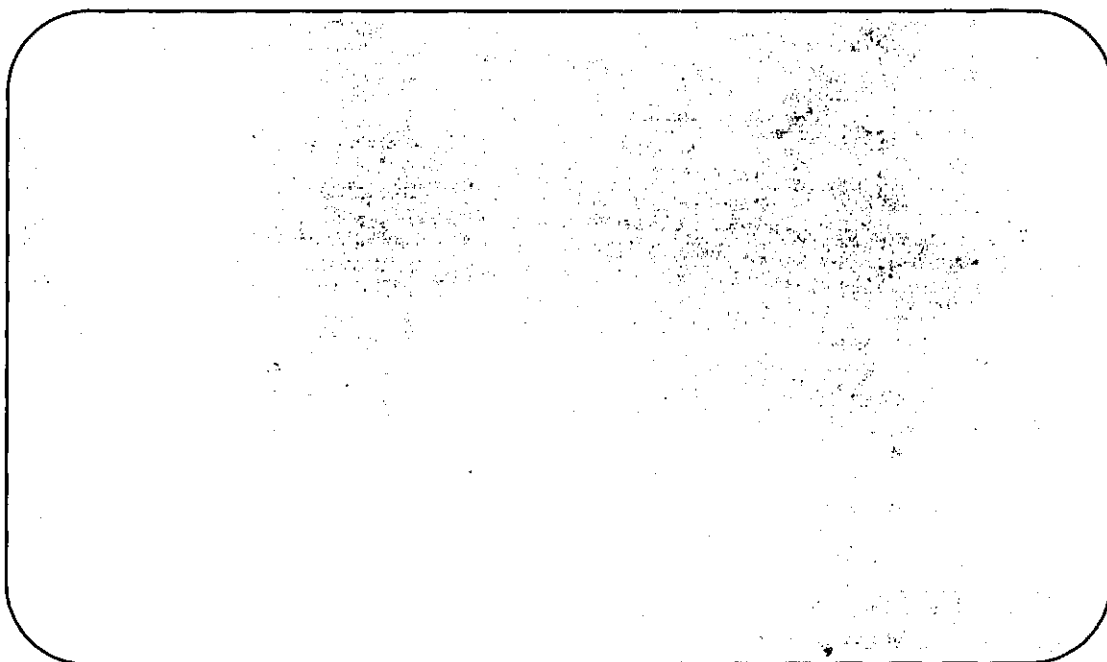
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2010/022625

Edmond J. LAVOIE

C/o Rutgers, the State University of New Jersey
 Old Queens Building,
 Somerset and George Streets,
 New Brunswick, NJ 08903.
 Estados Unidos
 Nacionalidad: Estadounidense

Beverly TEICHER

500 Kendall Street
 Cambridge, MA 02142
 Estados Unidos
 Nacionalidad: Estadounidense

Steven SCHMID

500 Kendall Street
 Cambridge, MA 02142
 Estados Unidos
 Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

4



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0072518

Bogotá D.C., Julio 28 de 2011 - 16:19:28

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408382181	28/07/2011	4.695.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095925- -00000-0000

Fecha: 2011-07-29 17:15:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 103

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 28 de 2011 - 16:19:29

5

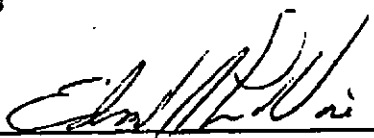
PCT

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to international application PCT/US2010/022625 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-	Prior applications:	1

PCT

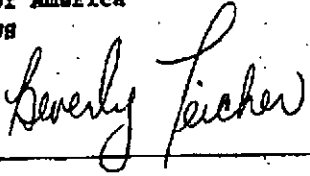
Original (for SUBMISSION)

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1 VIII-4-1-1-2 VIII-4-1-1-3 VIII-4-1-1-4 VIII-4-1-1-5 VIII-4-1-1-6	Name (LAST, First) Residence: (city and either US State, if applicable, or country) Mailing address: Citizenship: Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent) Date:	LAVOIE, Edmond J. New Brunswick, New Jersey c/o Rutgers, the State University of New Jersey Old Queens Building Somerset and George Streets New Brunswick, NJ 08903 United States of America US  04/06/2010
VIII-4-1-2-1 VIII-4-1-2-2 VIII-4-1-2-3 VIII-4-1-2-4 VIII-4-1-2-5 VIII-4-1-2-6	Name (LAST, First) Residence: (city and either US State, if applicable, or country) Mailing address: Citizenship: Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent) Date	TEICHER, Beverly Cambridge, Massachusetts c/o Genzyme Corporation 500 Kendall Street Cambridge, MA 02142 United States of America US

7

PCT

Original (for SUBMISSION)

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1 1-1	Name (LAST, First)	LAVOIE, Edmond J.
VIII-4-1-1-2 1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	New Brunswick, New Jersey
VIII-4-1-1-3 1-3	Mailing address:	c/o Rutgers, the State University of New Jersey Old Queens Building Somerset and George Streets New Brunswick, NJ 08903 United States of America
VIII-4-1-1-4 1-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-1-5 1-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6 1-6	Date:	
VIII-4-1-2-1 2-1	Name (LAST, First)	TEICHER, Beverly
VIII-4-1-2-2 2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Cambridge, Massachusetts
VIII-4-1-2-3 2-3	Mailing address:	c/o Gensyme Corporation 500 Kendall Street Cambridge, MA 02142 United States of America
VIII-4-1-2-4 2-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-2-5 2-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6 2-6	Date:	March 2, 2010

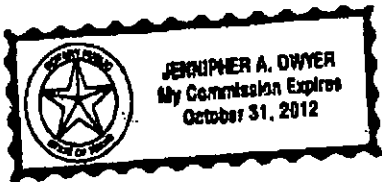
8

PCT

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	SCHMID, Steven
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Antonio, Texas
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	c/o Genzyme Corporation 500 Kendall Street Cambridge, MA 02142 United States of America
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	<i>Steven M. Schmid</i>
VIII-4-1-3-6	Date	3/3/2010

Signed before me the 3rd day of March, 2010.



Jennifer A. Owyer

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 August 2010 (05.08.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/088544 A8

(51) International Patent Classification:

A61K 31/4375 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/022625

(22) International Filing Date:

29 January 2010 (29.01.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/148,881 30 January 2009 (30.01.2009) US
61/240,873 9 September 2009 (09.09.2009) US

(71) Applicants (for all designated States except US): RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY [US/US]; Old Queens Building, Somerset and George Streets, New Brunswick, New Jersey 08903 (US). GENZYME CORPORATION [US/US]; 500 Kendall Street, Cambridge, Massachusetts 02142 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants : TEICHER, Beverly [US/US]; C/o Genzyme Corporation, 500 Kendall Street, Cambridge, Massachusetts 02142 (US). SCHMID, Steven [US/US]; C/o Genzyme Corporation, 500 Kendall Street, Cambridge, Massachusetts 02142 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): LAVOIE, Edmond, J. [US/US]; C/o Rutgers, the State University of New Jersey, Old Queens Building, Somerset and George Streets, New Brunswick, New Jersey 08903 (US).

(74) Agents: HARRIS, Robert, J. et al.; P.O. Box 111098, Saint Paul, Minnesota 55111-1098 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

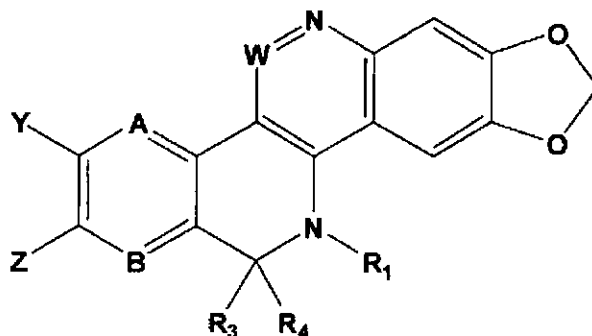
(48) Date of publication of this corrected version:

28 July 2011

(15) Information about Correction:

see Notice of 28 July 2011

(54) Title: METHODS TO TREAT CANCER



(57) Abstract: The invention provides methods and pharmaceutical compositions for treating certain cancers with compounds of formula (I) wherein A, B, W, Y, Z, and R₁ have any of the meanings defined in the specification and their pharmaceutically acceptable salts and prodrugs.

WO 2010/088544 A8

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 August 2010 (05.08.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/088544 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4375 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 35/00 (2006.01)

[US/US]; C/o Genzyme Corporation, 500 Kendall Street,
Cambridge, Massachusetts 02142 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2010/022625

(74) Agents: HARRIS, Robert, J. et al.; P.O. Box 111098,
Saint Paul, Minnesota 55111-1098 (US).

(22) International Filing Date:
29 January 2010 (29.01.2010)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/148,881 30 January 2009 (30.01.2009) US
61/240,873 9 September 2009 (09.09.2009) US

(71) Applicants (for all designated States except US): RUT-
GERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JER-
SEY [US/US]; Old Queens Building, Somerset and
George Streets, New Brunswick, New Jersey 08903 (US).
GENZYME CORPORATION [US/US]; 500 Kendall
Street, Cambridge, Massachusetts 02142 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

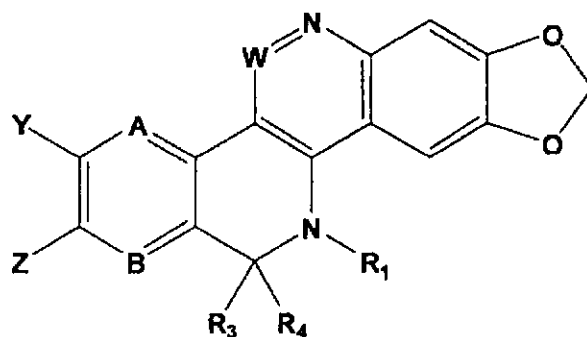
(72) Inventors; and

(71) Applicants : LAVOIE, Edmond, J. [US/US]; C/o Rut-
gers, the State University of New Jersey, Old Queens
Building, Somerset and George Streets, New Brunswick,
New Jersey 08903 (US). TEICHER, Beverly [US/US];
C/o Genzyme Corporation, 500 Kendall Street, Cam-
bridge, Massachusetts 02142 (US). SCHMID, Steven

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: METHODS TO TREAT CANCER



I

(57) Abstract: The invention provides methods and pharmaceutical compositions for treating certain cancers with compounds of formula (I) wherein A, B, W, Y, Z, and R₁ have any of the meanings defined in the specification and their pharmaceutically acceptable salts and prodrugs.

METHODS TO TREAT CANCER

This application claims priority from U.S. Provisional Application Number 61/148,881 filed on 30 January 2009 and from U.S. Provisional Application Number 61/240,873 filed on 09 September 2009. The entire content of each of these provisional applications is hereby incorporated herein by reference.

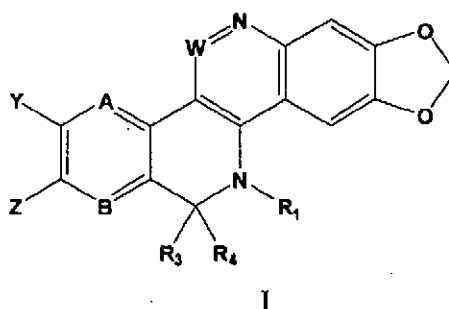
DNA-topoisomerases are enzymes which are present in the nuclei of cells where they catalyze the breaking and rejoining of DNA strands, which control the topological state of DNA. Recent studies also suggest that topoisomerases are also involved in regulating template supercoiling during RNA transcription. There are two major classes of mammalian topoisomerases. DNA-topoisomerase-I catalyzes changes in the topological state of duplex DNA by performing transient single-strand breakage-union cycles. In contrast, mammalian topoisomerase II alters the topology of DNA by causing a transient enzyme bridged double-strand break, followed by strand passing and resealing. Mammalian topoisomerase II has been further classified as Type II α . and Type II β . The antitumor activity associated with agents which are topoisomerase poisons is associated with their ability to stabilize the enzyme-DNA cleavable complex. This drug-induced stabilization of the enzyme-DNA cleavable complex effectively converts the enzyme into a cellular poison.

Several antitumor agents in clinical use have potent activity as mammalian topoisomerase II poisons. These include adriamycin, actinomycin D, daunomycin, VP-16, and VM-26 (teniposide or epipodophyllotoxin). In contrast to the number of clinical and experimental drugs which act as topoisomerase II poisons, there are currently only a limited number of agents which have been identified as topoisomerase I poisons. Camptothecin and its structurally-related analogs are among the most extensively studied topoisomerase I poisons. Bi- and terbenzimidazoles (Chen et al., Cancer 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), certain benzo[c]phenanthridine and protoberberine alkaloids and their synthetic analogs (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), as well as the fungal metabolites, bulgarein (Fujii et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 13160-13165) and saintopin (Yamashita et al., Biochemistry 1991, 30, 5838-5845) and indolocarbazoles (Yamashita et al., Biochemistry 1992, 31, 12069-12075) have been identified as topoisomerase I poisons. Other topoisomerase poisons have been identified including certain benzo[i]phenanthridine and cinnoline compounds (see LaVoie et al., U.S. Pat. No. 6,140,328, and WO 01/32631. While these compounds are useful they are somewhat limited due to low solubility.

F.D.A. approved Topoisomerase I inhibitors are camptothecin derivatives and include CAMPTOSAR® (irinotecan) and HYCAMTIN® (topotecan). CAMPTOSAR® (irinotecan) is indicated as a component of first-line therapy in combination with 5-fluorouracil and leucovorin for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum. CAMPTOSAR® (irinotecan) is also indicated for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum whose disease has recurred or progressed following initial fluorouracil-based therapy. SN-38 is a well known active metabolite of irinotecan. HYCAMTIN® (topotecan) is indicated for treatment of patients with relapsed small cell lung cancer in patients with a prior complete or partial response and who are at least 45 days from the end of first-line chemotherapy. As mentioned above, these camptothecin derivatives suffer from low solubility.

There thus is a need for non-camptothecin based Topoisomerase I inhibitors that are therapeutically effective against cancers.

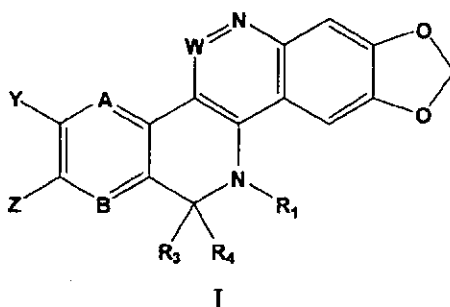
International patent application number PCT/US02/36901 discusses compounds of formula I:



that are reported to have topoisomerase inhibiting activity. The compounds of formula I are non-camptothecin derivatives, and as such, are not burdened with certain shortcomings of camptothecin based derivatives. Applicant has discovered that compounds of formula I are particularly active against certain specific types of cancer (e.g. colon cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), melanoma, NCI-H292 lung cancer, renal cancer, H1299 lung cancer, colorectal cancer, cervical cancer, breast cancer, and multiple myeloma). Particularly preferred compounds include 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; and 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

Accordingly, in one embodiment the invention provides a method for treating a cancer selected from colon cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), melanoma, NCI-H292 lung

cancer, renal cancer, H1299 lung cancer, colorectal cancer, cervical cancer, breast cancer, and multiple myeloma in a mammal comprising administering to the mammal an effective amount of a compound of formula I:



5

wherein:

A and B are independently N or CH;

W is N or CH;

R₃ and R₄ are each independently H, (C₁-C₆)alkyl, or substituted (C₁-C₆)alkyl, or R₃ and R₄ together are =O, =S, =NH or =N-R₂;

Y and Z are independently hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, substituted (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkanoyloxy, substituted (C₁-C₆) alkanoyloxy, -O-P(=O)(OH)₂, or -O-C(=O)NR_cR_d; or Y and Z together with the ring carbon atoms to which they are attached form an alkylenedioxy ring with from 5 to 7 ring atoms;

R₁ is a -(C₁-C₆)alkyl substituted with one or more solubilizing groups;

R₂ is (C₁-C₆)alkyl or substituted (C₁-C₆)alkyl; and

R_c and R_d are each independently (C₁-C₆) alkyl or substituted (C₁-C₆) alkyl; or R_c and R_d together with the nitrogen to which they are attached form a N'-{(C₁-C₆)alkyl}piperazino, pyrrolidino, or piperidino ring, which ring can optionally be substituted with one or more aryl, heteroaryl, or heterocycle;

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

The invention also provides a pharmaceutical composition for the treatment of cancer (e.g., colon cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), melanoma, NCI-H292 lung cancer, renal cancer, H1299 lung cancer, colorectal cancer, cervical cancer, breast cancer, and multiple myeloma) comprising a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof and a pharmaceutically acceptable excipient. In certain embodiments, the compound of formula I is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or 8,9-dimethoxy-2,3-

methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

The invention also provides a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof for use in the prophylactic or therapeutic treatment of cancer (e.g. colon cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), melanoma, NCI-H292 lung cancer, renal cancer, H1299 lung cancer, colorectal cancer, cervical cancer, breast cancer, and multiple myeloma).

5 The invention also provides the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof for the manufacture of a medicament useful for the treatment of cancer (e.g. colon cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), melanoma, NCI-H292 lung cancer, renal cancer, H1299 lung cancer, colorectal cancer, cervical cancer, breast cancer, and multiple myeloma) in a mammal.

10 Brief Description of the Figures

Figure 1 shows the mean tumor volume of mice treated with Compound 2 citrate salt vs. HCT-116.

Figure 2 shows the mean tumor volume of mice treated with Compound 2 citrate salt (IP; QOD 3 for 2 cycles) or Docetaxel (IV; QOD 3) vs. NCI-H460.

15 Figure 3 shows the mean tumor volume of mice treated with Compound 2 citrate salt (IP) or Irinotecan (IP) vs. NCI-H460

Figure 4 shows the mean tumor volume of mice treated with Compound 2 citrate salt (IP; QODx3 for 2 cycles) or Irinotecan (IV; Q4Dx3) vs. HT-29

20 Figure 5 shows the mean tumor volume of mice treated with Compound 2 citrate salt (IP) vs. Comparator Agents (IP) in NCI-H460

Figure 6 shows the mean tumor volume of mice treated with Compound 2 citrate salt vs. Comparator Agents in MDA-MB-231 Human Breast Tumor.

Figure 7 shows the mean tumor volume of mice treated with Compound 2 citrate salt vs. HCT-116 Human Colorectal Tumor.

25 Detailed Description

The following definitions are used, unless otherwise described.

“(C₁-C₆)alkyl” denotes both straight and branched carbon chains with one or more, for example, 1, 2, 3, 4, 5, or 6, carbon atoms, but reference to an individual radical such as “propyl” embraces only the straight chain radical, a branched chain isomer such as “isopropyl” being specifically referred to.

30 “Substituted (C₁-C₆)alkyl” is an alkyl group of the formula (C₁-C₆)alkyl as defined above wherein one or more (e.g. 1 or 2) carbon atoms in the alkyl chain have been replaced with a heteroatom independently selected from -O-, -S- and NR- (where R is hydrogen or C₁-C₆alkyl)

and/or wherein the alkyl group is substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from cycloalkyl, substituted cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl (e.g. -CO₂Me), cyano, halo, hydroxy, oxo (=O), carboxy (COOH), aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclooxy, nitro, and -NR^aR^b, wherein R^a and R^b may be the same or different and are chosen from hydrogen, alkyl, 5 arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclic. Substituted (C₁-C₆)alkyl groups are exemplified by, for example, groups such as hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-methylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 2-carboxyethyl, hydroxylated alkyl amines, such as 2-hydroxyaminoethyl, and like groups. Specific substituted (C₁-C₆)alkyl groups are (C₁-C₆)alkyl groups substituted with one or more substituents of the formula-NR_aR_b where R_a and R_b together with the nitrogen to which they are attached form of nitrogen containing heterocyclic ring. Specific examples of such heterocyclic rings include piperazino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, or thiomorpholino. Other specific substituted (C₁-C₆)alkyl groups are (C₁-C₆)alkyl groups substituted with one or more carbon-linked oxygen containing heterocyclic rings. 15 Specific examples of such oxygenated heterocyclic rings are, for example, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, and like groups.

"(C₁-C₆)alkoxy" refers to groups of the formula (C₁-C₆)alkyl-O-, where (C₁-C₆)alkyl is as defined herein. Specific alkoxy groups include, by way of example, methoxy, ethoxy, propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, 1,2- 20 dimethylbutoxy, and like groups.

"Substituted (C₁-C₆)alkoxy" refers to a substituted (C₁-C₆)alkyl-O- group wherein substituted (C₁-C₆)alkyl is as defined above. Substituted (C₁-C₆)alkoxy is exemplified by groups such as O-CH₂CH₂-NR_aR_b, O-CH₂CH₂-CHR_aR_b, or O-CH₂-CHOH-CH₂-OH, and like groups. Specific substituted (C₁-C₆)alkoxy groups are (C₁-C₆)alkyl substituted with one or more 25 substituents of the formula-NR_aR_b where R_a and R_b together with the nitrogen to which they are attached form of a heterocyclic ring. Specific examples of such heterocyclic rings include piperazino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, or thiomorpholino. Other specific substituted (C₁-C₆)alkoxy groups are (C₁-C₆)alkoxy groups substituted with one or more carbon-linked oxygen containing heterocyclic rings. Specific examples of specific oxygenated heterocyclic ring substituents are, for example, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, and like groups. Specific examples of such oxygenated heterocyclic rings are, for example, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, and like groups. 30

"(C₁-C₆)alkanoyloxy" includes, by way of example, formyloxy, acetoxy, propanoyloxy, iso-propanoyloxy, n-butanoyloxy, *tert*-butanoyloxy, *sec*-butanoyloxy, n-pentanoyloxy, n- 35 hexanoyloxy, 1,2-dimethylbutanoyloxy, and like groups.

“Substituted (C₁-C₆)alkanoyloxy” refers to a (C₁-C₆)alkanoyloxy group wherein one or more (e.g. 1 or 2) carbon atoms in the alkyl chain have been replaced with a heteroatom independently selected from -O-, -S- and NR- (where R is hydrogen or C₁-C₆alkyl) and/or wherein the alkyl group is substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from cycloalkyl, substituted cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl (e.g. -CO₂Me), cyano, halo, hydroxy, oxo (=O), carboxy (COOH), aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclooxy, nitro, and -NR^aR^b, wherein R^a and R^b may be the same or different and are chosen from hydrogen, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclic. Substituted (C₁-C₆)alkanoyloxy is exemplified by groups such as -O-C(=O)CH₂-NR_aR_b, and O-C(=O)-CHOH-CH₂-OH. Specific substituted (C₁-C₆)alkanoyloxy groups are groups wherein the alkyl group is substituted with one or more nitrogen and oxygen containing heterocyclic rings such as piperazino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, and like groups.

Aryl denotes a phenyl radical or an ortho-fused bicyclic carbocyclic radical having about nine to ten ring atoms in which at least one ring is aromatic. Examples of aryl include phenyl, indenyl, and naphthyl.

Heteroaryl encompasses a radical attached via a ring carbon of a monocyclic aromatic ring containing five or six ring atoms consisting of carbon and one to four heteroatoms each selected from the group consisting of non-peroxide oxygen, sulfur, and N(X) wherein X is absent or is H, O, (C₁-C₄)alkyl, phenyl or benzyl, as well as a radical of an ortho-fused bicyclic heterocycle of about eight to ten ring atoms derived therefrom, particularly a benz-derivative or one derived by fusing a propylene, trimethylene, or tetramethylene diradical thereto. Examples of heteroaryl include furyl, imidazolyl, triazolyl, triazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, pyridyl, (or its N-oxide), thienyl, pyrimidinyl (or its N-oxide), indolyl, isoquinolyl (or its N-oxide) and quinolyl (or its N-oxide).

The term “heterocycle” refers to a monovalent saturated or partially unsaturated cyclic non-aromatic group which contains at least one heteroatom, preferably 1 to 4 heteroatoms, selected from nitrogen (NR_x, wherein R_x is hydrogen, alkyl, or a direct bond at the point of attachment of the heterocycle group), sulfur, phosphorus, and oxygen within at least one cyclic ring and which may be monocyclic or multi-cyclic. Such heterocycle groups preferably contain from 3 to 10 atoms. The point of attachment of the heterocycle group may be a carbon or nitrogen atom. This term also includes heterocycle groups fused to an aryl or heteroaryl group, provided the point of attachment is on a non-aromatic heteroatom-containing ring. Representative heterocycle groups include, by way of example, pyrrolidinyl, piperidinyl,

piperazinyl, imidazolidinyl, morpholinyl, indolin-3-yl, 2-imidazolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl, quinuclidinyl and the like.

"Aryloxy" refers to a group of the formula aryl-O-, where aryl is as defined herein. Examples of aryloxy groups include, phenoxy and 1-naphthyloxy.

5 "Heteroaryloxy" refers to a group of the formula heteroaryl-O-, where heteroaryl is as defined herein. Examples of heteroaryloxy groups include, 3-piperidyloxy, 3-furyloxy, and 4-imidazoyloxy.

"Heterocyclooxy" refers to a group of the formula heterocycle-O-, where heterocycle is as defined herein. Examples of heterocyclooxy groups include, 4-morpholinooxy and 3-
10 tetrahydrofuranyloxy.

"Arylalkyl" refers to a group of the formula aryl-(C₁-C₆)alkyl-, where aryl and (C₁-C₆)alkyl are as defined herein.

"Heteroarylalkyl" refers to a group of the formula heteroaryl-(C₁-C₆)alkyl -, where heteroaryl and (C₁-C₆)alkyl are as defined herein.

15 "Heterocycloalkyl" refers to a group of the formula heterocycle-(C₁-C₆)alkyl -, where heterocycle and (C₁-C₆)alkyl are as defined herein.

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" of a compound refers to a nontoxic but sufficient amount of the compound to provide the desired therapeutic or prophylactic effect to most patients or individuals. In the context of treating cancer, a nontoxic
20 amount does not necessarily mean that a toxic agent is not used, but rather means the administration of a tolerable and sufficient amount to provide the desired therapeutic or prophylactic effect to a patient or individual. The effective amount of a pharmacologically active compound may vary depending on the route of administration, as well as the age, weight, and sex of the individual to which the drug or pharmacologically active agent is
25 administered. Those of skill in the art given the benefit of the present disclosure can easily determine appropriate effective amounts by taking into account metabolism, bioavailability, and other factors that affect plasma levels of a compound following administration within the unit dose ranges disclosed further herein for different routes of administration.

"Treatment" or "treating" refers to any manner in which the symptoms of a condition,
30 disorder or disease are ameliorated or otherwise beneficially altered. In the context of treating the cancers disclosed herein, the cancer can be onset, relapsed or refractory. Full eradication of the condition, disorder or disease is not required. Amelioration of symptoms of a particular disorder refers to any lessening of symptoms, whether permanent or temporary, that can be attributed to or associated with administration of a therapeutic composition of the present
35 invention or the corresponding methods and combination therapies. Treatment also

encompasses pharmaceutical use of the compositions in accordance with the methods disclosed herein.

"Mammal" as used herein includes humans.

"Prodrug" as used herein refers to any compound that when administered to a biological system generates the drug substance, *i.e.* active ingredient of formula I or a salt thereof, as a result of spontaneous chemical reaction(s), enzyme catalyzed chemical reaction(s), photolysis, and/or metabolic chemical reaction(s). A prodrug is thus a modified analog or latent form of a therapeutically-active compound.

"Solubilizing group(s) R_z " is a substituent that increases the water solubility of the compound of formula I compared to the corresponding compound lacking the R substituent. Examples of solubilizing groups include substituents independently selected from substituted (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl (e.g. $-CO_2Me$), cyano, halo, hydroxy, oxo ($=O$), carboxy ($COOH$), aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclooxy, nitro, and $-NR_aR_b$, wherein R_a and R_b may be the same or different and are chosen from hydrogen, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclic.

Specific R_1 groups are exemplified by, for example, groups such as hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-methylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 2-carboxyethyl, hydroxylated alkyl amines, such as 2-hydroxyaminoethyl, and like groups. Other specific R_1 groups are (C_1-C_6) alkyl groups substituted with one or more substituents of the formula $-NR_aR_b$ where R_a and R_b together with the nitrogen to which they are attached form a nitrogen containing heterocyclic ring, or (C_1-C_6) alkyl groups substituted with one or more oxygen containing heterocyclic rings. Specific examples of such heterocyclic rings include piperazino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, or thiomorpholino. Still other specific R_1 groups are (C_1-C_6) alkyl groups substituted with one or more carbon-linked oxygen containing heterocyclic rings. Specific examples of such oxygenated heterocyclic rings are, for example, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, and like groups.

Specific and specific values listed below for radicals, substituents, and ranges, are for illustration only; they do not exclude other defined values or other values within defined ranges for the radicals and substituents.

Specifically, (C_1-C_6) alkyl can be methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso-butyl, sec-butyl, pentyl, 3-pentyl, or hexyl.

Specifically, (C_1-C_6) alkoxy can be methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentoxy, 3-pentoxy, or hexoxy.

A specific value for A is CH.

- Another specific value for A is N.
A specific value for B is N.
Another specific value for B is CH.
A specific value for W is N.
5 Another specific value for W is CH.
A specific value for Y is OH.
Another specific value for Y is (C₁-C₆)alkoxy.
Another specific value for Y is -OCH₃.
Another specific value for Y is substituted (C₁-C₆)alkoxy.
10 Another specific value for Y is -OCH₂CH₂OH.
Another specific value for Y is -OCH₂CH₂OCH₂CH₃.
Another specific value for Y is -O-CH₂-CHOH-CH₂-OH.
Another specific value for Y is -O-CH₂CH₂-NR_aR_b wherein R_a and R_b are hydrogen or (C₁-C₆)alkyl.
15 Another specific value for Y is -O-CH₂CH₂-NR_aR_b wherein R_a and R_b together with the nitrogen to which they are attached form a piperazino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, or thiomorpholino ring.
Another specific value for Y is -O-C(=O)CH₂-NR_aR_b.
Another specific value for Y is -O-C(=O)-CHOH-CH₂-OH.
20 Another specific value for Y is (C₁-C₆)alkyl substituted with one or more tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, or 1,4-dioxanyl rings.
Another specific value for Y is -O-C(=O)CH₂-NR_aR_b.
A specific value for Z is OH.
Another specific value for Z is (C₁-C₆)alkoxy.
25 Another specific value for Z is OCH₃.
Another specific value for Z is substituted (C₁-C₆)alkoxy.
Another specific value for Z is -OCH₂CH₂OH.
Another specific value for Z is -OCH₂CH₂OCH₂CH₃.
Another specific value for Z is -O-CH₂-CHOH-CH₂-OH.
30 Another specific value for Z is -O-CH₂CH₂-NR_aR_b wherein R_a and R_b are hydrogen or (C₁-C₆)alkyl.
Another specific value for Z is -O-CH₂CH₂-NR_aR_b wherein R_a and R_b together with the nitrogen to which they are attached form a piperazino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, or thiomorpholino ring.
35 Another specific value for Z is -O-C(=O)-CHOH-CH₂-OH.

Another specific value for Z is (C₁-C₆)alkyl substituted with one or more tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, or 1,4-dioxanyl rings.

Another specific value for Z is -O-C(=O)CH₂-NR_aR_b.

A specific value for R₃ and R₄ is H.

5 Another specific value for R₃ and R₄ together is =O.

Another specific value for R₃ and R₄ together is =S.

Another specific value for R₃ and R₄ together is =NH.

Another specific value for R₃ and R₄ together is =N-R₂.

Another specific value for R₃ and R₄ together is =N-R₂ where R₂ is (C₁-C₆)alkyl.

10 Another specific value for R₃ and R₄ together is =N-R₂ where R₂ is substituted (C₁-C₆)alkyl.

Another specific value for R₃ is H and R₄ is (C₁-C₆)alkyl.

Another specific value for R₃ is H and R₄ is substituted (C₁-C₆)alkyl.

Another specific value for R₃ is (C₁-C₆)alkyl and R₄ is substituted (C₁-C₆)alkyl.

15 Another specific value for R₃ and R₄ is substituted (C₁-C₆)alkyl

A specific value for R₁ is 2-hydroxyethyl.

Another specific value for R₁ is 2-aminoethyl.

Another specific value for R₁ is 2-(N,N'-dimethylamino)ethyl.

Another specific value for R₁ is 2-(N,N'-diethylamino)ethyl.

20 Another specific value for R₁ is 2-(N,N'-diethanolamino)ethyl of the formula -CH₂-CH₂-N(-CH₂-CH₂-OH)₂.

Another specific value for R₁ or R₂ is a (C₁-C₆)alkyl substituted with one or more hydroxy, mercapto, carboxy, amino, piperazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, or 1,4-dioxanyl groups.

25 Another specific value for R₁ or R₂ is a (C₁-C₆)alkyl with from 2 to 4 carbon atoms and substituted with one to two groups selected from hydroxy, mercapto, carboxy, amino, piperazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, or 1,4-dioxanyl.

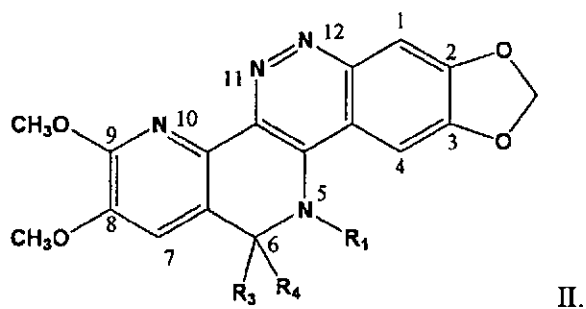
30 Another specific value for R₁ or R₂ is -CH₂CH₂-NR_aR_b wherein R_a and R_b are hydrogen or (C₁-C₆)alkyl.

Another specific value for R₁ or R₂ is -CH₂CH₂-NR_aR_b wherein R_a and R_b together with the nitrogen to which they are attached form a piperazino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, or thiomorpholino ring.

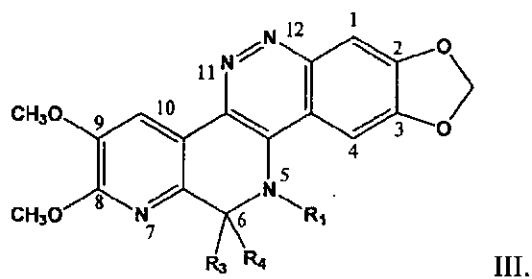
A specific compound of formula (I) is the compound 11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(dimethylamino)ethyl]-5,6,11-triazachrysen-12-one, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

A specific compound of formula I is a compound of formula II:

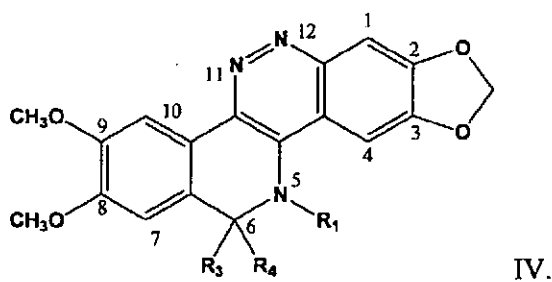
5



Another specific compound of formula I is a compound of formula III:



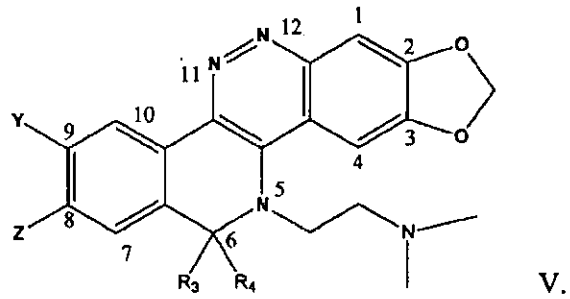
Another specific compound of formula I is a compound of formula IV:



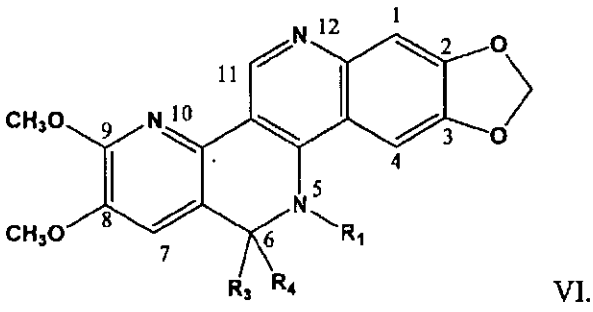
15

20

Another specific compound of formula I is a compound of formula V:

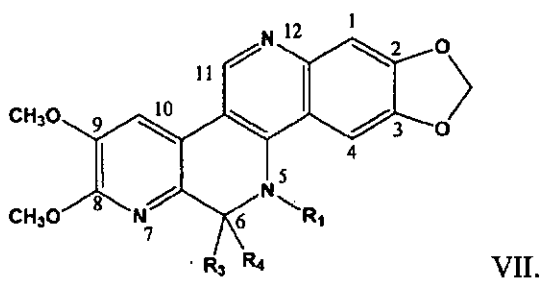


5 Another specific compound of formula I is a compound of formula VI:



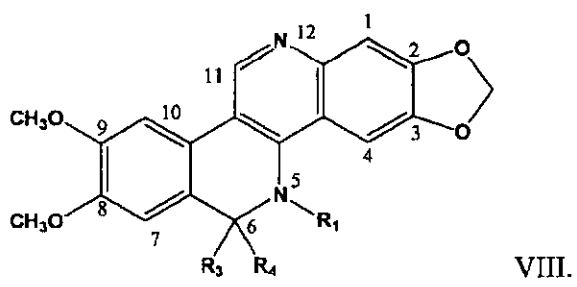
Another specific compound of formula I is a compound of formula VII:

10

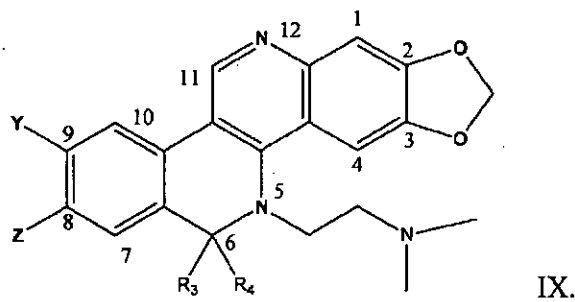


Another specific compound of formula I is a compound of formula VIII:

15



Another specific compound of formula I is a compound of formula IX:



5

Another specific compound of formula I is any of the above compounds of formulas II-IX as a pharmaceutically acceptable salt. Specific compounds useful for the methods of treating cancer (e.g. colon cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), melanoma, NCI-H292 lung cancer, renal cancer, H1299 lung cancer, colorectal cancer, cervical cancer, breast cancer, and multiple myeloma) and corresponding pharmaceutical compositions of the present disclosure include 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; and 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof. A specific compound of formula I that has been found to be particularly active against colon cancer cells and multiple myeloma cells is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one (2); or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In one embodiment of the invention, the cancer is colon cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), cervical cancer, breast cancer, or multiple myeloma.

In one embodiment of the invention, the cancer is melanoma, NCI-H292 lung cancer, renal cancer, H1299 lung cancer, or colorectal cancer.

In one embodiment of the invention, the cancer is non-small cell lung cancer, melanoma, lung cancer, or renal cancer.

In one embodiment of the invention, the cancer is colorectal cancer, cervical cancer, or breast cancer.

The compounds of formula I can be prepared as described in international patent application number PCT/US02/36901, the entire content of which is hereby incorporated herein by reference.

In cases where compounds are sufficiently basic or acidic to form stable nontoxic acid or base salts, administration of the compounds as salts may be appropriate. Examples of pharmaceutically acceptable salts are organic acid addition salts formed with acids which form a physiological acceptable anion, for example, tosylate, methanesulfonate, acetate, citrate, malonate, tartarate, succinate, benzoate, ascorbate, α -ketoglutarate, and α -glycerophosphate. Suitable inorganic salts may also be formed, including hydrochloride, sulfate, nitrate, bicarbonate, and carbonate salts.

Pharmaceutically acceptable salts may be obtained using standard procedures well known in the art, for example by reacting a sufficiently basic compound such as an amine with a suitable acid affording a physiologically acceptable anion. Alkali metal, for example, sodium, potassium or lithium, or alkaline earth metal, for example calcium, salts of carboxylic acids can also be made.

The compositions of the present disclosure may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients. The pharmaceutically acceptable carrier can be any such carrier known in the art including those described in, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985). Pharmaceutical compositions of the compounds presently disclosed may be prepared by conventional means known in the art including, for example, mixing at least one presently disclosed compound with a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds presently disclosed may also be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,119,742, 3,492,397, 3,538,214, 4,060,598, and 4,173,626.

Thus, the active compounds of the disclosure may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous), rectal administration, in a form suitable for administration by inhalation or insufflation, or the active compounds may be formulated for topical administration.

Thus, the present compounds may be systemically administered, for example, orally, in combination with a pharmaceutically acceptable vehicle such as an inert diluent or an assimilable edible carrier. They may be enclosed in hard or soft shell gelatin capsules, may be compressed into tablets, or may be incorporated directly with the food of the patient's diet. For oral therapeutic administration, the active compound may be combined with one or more excipients and used in the form of ingestible tablets, buccal tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, and the like. Such compositions and preparations should contain at least 0.1% of active compound. The percentage of the compositions and preparations may, of

course, be varied and may conveniently be between about 2 to about 60% of the weight of a given unit dosage form. The amount of active compound in such therapeutically useful compositions is such that an effective dosage level will be obtained.

The tablets, troches, pills, capsules, and the like may also contain the following: binders such as gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid and the like; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, fructose, lactose or aspartame or a flavoring agent such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavoring may be added. When the unit dosage form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier, such as a vegetable oil or a polyethylene glycol. Various other materials may be present as coatings or to otherwise modify the physical form of the solid unit dosage form. For instance, tablets, pills, or capsules may be coated with gelatin, wax, shellac or sugar and the like. A syrup or elixir may contain the active compound, sucrose or fructose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and flavoring such as cherry or orange flavor. Of course, any material used in preparing any unit dosage form should be pharmaceutically acceptable and substantially non-toxic in the amounts employed. In addition, the active compound may be incorporated into sustained-release preparations and devices.

The active compound may also be administered intravenously or intraperitoneally by infusion or injection. Solutions of the active compound or its salts can be prepared in water, optionally mixed with a nontoxic surfactant. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols, triacetin, and mixtures thereof and in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

The pharmaceutical dosage forms suitable for injection or infusion can include sterile aqueous solutions or dispersions or sterile powders comprising the active ingredient which are adapted for the extemporaneous preparation of sterile injectable or infusible solutions or dispersions, optionally encapsulated in liposomes. In all cases, the ultimate dosage form must be sterile, fluid and stable under the conditions of manufacture and storage. The liquid carrier or vehicle can be a solvent or liquid dispersion medium comprising, for example, water, ethanol, a polyol (for example, glycerol, propylene glycol, liquid polyethylene glycols, and the like), vegetable oils, nontoxic glyceryl esters, and suitable mixtures thereof. The proper fluidity can be maintained, for example, by the formation of liposomes, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions or by the use of surfactants. The prevention of the action of microorganisms can be brought about by various antibacterial and antifungal agents, for

example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, thimerosal, and the like. In many cases, it will be preferable to include isotonic agents, for example, sugars, buffers or sodium chloride. Prolonged absorption of the injectable compositions can be brought about by the use in the compositions of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

5 Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the active compound in the required amount in the appropriate solvent with various of the other ingredients enumerated above, as required, followed by filter sterilization. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the specific methods of preparation are vacuum drying and the freeze drying techniques, which yield a powder of the active ingredient plus any
10 additional desired ingredient present in the previously sterile-filtered solutions.

For topical administration, the present compounds may be applied in pure form, i.e., when they are liquids. However, it will generally be desirable to administer them to the skin as compositions or formulations, in combination with a dermatologically acceptable carrier, which may be a solid or a liquid.

15 Useful solid carriers include finely divided solids such as talc, clay, microcrystalline cellulose, silica, alumina and the like. Useful liquid carriers include water, alcohols or glycols or water-alcohol/glycol blends, in which the present compounds can be dissolved or dispersed at effective levels, optionally with the aid of non-toxic surfactants. Adjuvants such as fragrances and additional antimicrobial agents can be added to optimize the properties for a given use. The
20 resultant liquid compositions can be applied from absorbent pads, used to impregnate bandages and other dressings, or sprayed onto the affected area using pump-type or aerosol sprayers.

Thickeners such as synthetic polymers, fatty acids, fatty acid salts and esters, fatty alcohols, modified celluloses or modified mineral materials can also be employed with liquid carriers to form spreadable pastes, gels, ointments, soaps, and the like, for application directly to
25 the skin of the user.

Examples of useful dermatological compositions which can be used to deliver the compounds of formula I to the skin are known to the art; for example, see Jacquet 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).

30 Useful dosages of the compounds of formula I can be determined by comparing their *in vitro* activity, and *in vivo* activity in animal models. Methods for the extrapolation of effective dosages in mice, and other animals, to humans are known to the art; for example, see U.S. Pat. No. 4,938,949.

Generally, the concentration of the compound(s) of formula I in a liquid composition,
35 such as a lotion, will be from about 0.1-25 wt-%, preferably from about 0.5-10 wt-%. The

concentration in a semi-solid or solid composition such as a gel or a powder will be about 0.1-5 wt-%, preferably about 0.5-2.5 wt-%.

The amount of the compound, or an active salt or derivative thereof, required for use in treatment will vary not only with the particular salt selected but also with the route of administration, the nature of the condition being treated and the age and condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or clinician.

In general, however, a suitable dose will be in the range of from about 0.5 to about 100 mg/kg, e.g., from about 10 to about 75 mg/kg of body weight per day, such as 3 to about 50 mg per kilogram body weight of the recipient per day, preferably in the range of 6 to 90 mg/kg/day, most preferably in the range of 15 to 60 mg/kg/day.

The compound may conveniently be administered in unit dosage form; for example, containing 5 to 1000 mg, conveniently 10 to 750 mg, most conveniently, 50 to 500 mg of active ingredient per unit dosage form

Ideally, the active ingredient should be administered to achieve peak plasma concentrations of the active compound of from about 0.5 to about 75 μ M, preferably, about 1 to 50 μ M, most preferably, about 2 to about 30 μ M. This may be achieved, for example, by the intravenous injection of a 0.05 to 5% solution of the active ingredient, optionally in saline, or orally administered as a bolus containing about 1-100 mg of the active ingredient. Desirable blood levels may be maintained by continuous infusion to provide about 0.01-5.0 mg/kg/hr or by intermittent infusions containing about 0.4-15 mg/kg of the active ingredient(s).

The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example, as two, three, four or more sub-doses per day. The sub-dose itself may be further divided, e.g., into a number of discrete loosely spaced administrations; such as multiple inhalations from an insufflator or by application of a plurality of drops into the eye.

Test A

The ability of a compound to inhibit cancer cell growth was evaluated using the 60-cell screening assay of the DTP anticancer drug discovery program at the National Cancer Institute (United States). Results from this assay for the leukemia cell line RPMI-8226 and the colon cancer cell lines HT29 and HCT-116 are shown below.

Cell Line	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
RPMI-8226	1.00 x 10 ⁻⁸	1.00 x 10 ⁻⁴	1.00 x 10 ⁻⁴
HT29	1.30 x 10 ⁻⁸	3.21 x 10 ⁻⁶	1.46 x 10 ⁻⁵
HCT-116	1.00 x 10 ⁻⁸		

The ability of a compound to inhibit cancer cell growth can also be evaluated as described in Test B below.

Test B

For human tumor cell CFU assays, the cell lines which grow as monolayers, MDA-MB-231, HCT116, HT29, NCI-H460, KB3-1 and KBV-1 were grown in RPMI medium (Invitrogen/Gibco, Grand Island, NY) supplemented with 5% fetal bovine serum (Invitrogen/Gibco, Grand Island, NY). The RPMI-8226 cell line grows in suspension.

For human tumor cell CFU assays, RPMI-8226 cells were grown in 0.35% agar in DMEM-F12 medium supplemented with 10% fetal bovine serum over a basic layer of 0.5% agar in DMEM-F12 medium supplemented with 10% fetal bovine serum.

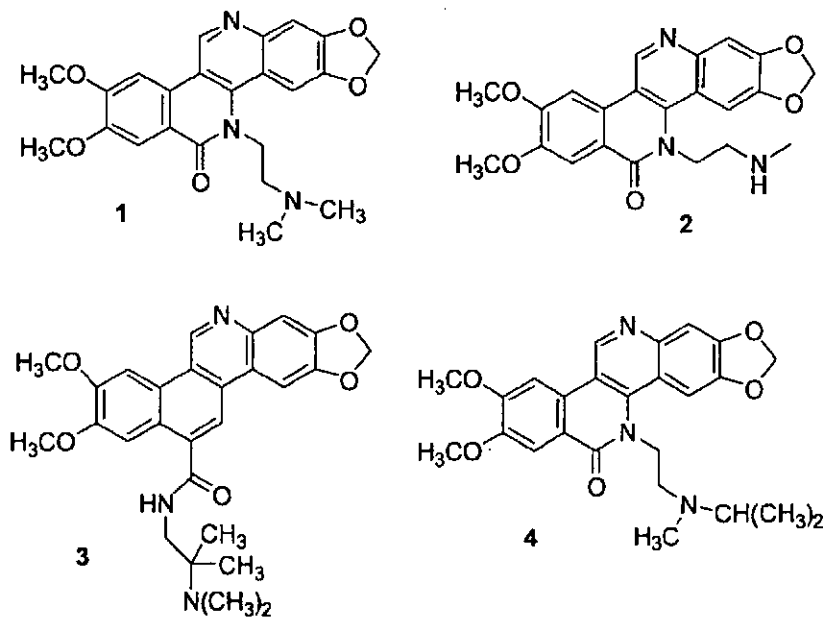
For experiments, human tumor cells (1-103) were plated in 6-well plates in medium supplemented with 5% or 10% fetal bovine serum. The compounds were tested in concentrations over the range from 0.01 to 100 nanomolar in half-log intervals covering 5 logs along with untreated control wells.

In later experiments some cases the concentration ranges were refined to focus on the region of interest in the response curves. Each compound concentration was tested in duplicate wells. Cultures were exposed to the compounds continuously for 7-9 days at 37°C in a humidified atmosphere of 5% carbon dioxide balance air. Each experiment was performed three independent times. Colonies were defined as clusters containing 30 or more cells.

For the monolayer cultures, colonies were visualized by staining with a preformulated crystal violet solution (Fisher Cat # 291-472) which contained 0.41% crystal violet, 12% ethanol balance deionized water. To visualize the colonies, the medium was removed by aspiration; the monolayer was rinsed once with phosphate buffered saline which was removed by aspiration. Three drops of crystal violet solution was added to each well and the 6-well plate was rotated so that the crystal violet solution covered the surface area of each well. After 5 minutes exposure time, the wells were rinsed twice with phosphate buffered saline and the colonies were visible.

The IC₅₀ and IC₉₀ values and the 95% confidence interval for each compound for each human tumor cell line were determined by non-linear regression analysis using SAS version 8.2 by Xian-Jie Yu, Senior Biostatistician (Stability & Statistics Department, Genzyme Corporation, Framingham, MA). The values were expressed as the mean values with lower and upper 95% confidence intervals in nanomolar concentrations.

The following compounds 1-4 as well as 7-ethyl-10-hydroxyl-camptothecin (SN-38, a potent topoisomerase), and topotecan were evaluated in this assay.



As shown in the following tables, compounds 1, 2, 3, and 4 were potent cytotoxic agents toward human tumor cells. Exposure to the compounds produced exponential killing of cells in a manner consistent with potent inhibition of a critical molecular target. With all six compounds tested, concentrations killing 50% and 90% of the cells were readily achieved. The human tumor cell IC₅₀ and IC₉₀ values and lower and upper 95% confidence intervals for the six compounds are presented in nanomolar concentrations below.

IC₅₀ Values nM (95% Lower and Upper Confidence Intervals)

Compound	MDA-MB-231 Human Breast Carcinoma	HCT116 Human Colon Carcinoma	HT29 Human Colon Carcinoma	RPMI-8226 Human Multiple Myeloma
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 - 1.1)	2.9 (2.2 - 3.9)	12.7 (10.7 - 15.5)

IC₅₀ Values nM (95% Lower and Upper Confidence Intervals)

Compound	NCI-H460 Human Non-small Cell Lung Carcinoma	KB3-1 HeLa Human Cervical Carcinoma	KBH5.0 BCRP+ KB3-1 Subline	KB-V1 MDR1+ KB3-1 Subline
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)

IC₉₀ Values nM (95% Lower and Upper Confidence Intervals)

Compound	MDA-MB-231 Human Breast Carcinoma	HCT116 Human Colon Carcinoma	HT29 Human Colon Carcinoma	RPMI-8226 Human Multiple Myeloma
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)
1	1.2 (0.7 - 1.7)	5.6 (4.2 - 7.0)	4.3 (3.4 - 5.1)	5.8 (4.5 - 7.0)
3	0.9 (0.5 - 1.4)	1.7 (1.1 - 2.2)	1.5 (1.2 - 2.0)	2.5 (2.2 - 3.0)
4	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)

5

IC₉₀ Values nM (95% Lower and Upper Confidence Intervals)

Compound	NCI-H460 Human Non-small Cell Lung Carcinoma	KB3-1 HeLa Human Cervical Carcinoma	KBH5.0 BCRP+ KB3-1 Subline	KB-V1 MDR1+ KB3-1 Subline
2	5.0 (2.5 - 7.0)	7.7 (6.0 - 9.1)	3.0 (2.0 - 6.0)	8.3 (6.0 - 10.1)
1	6.2 (2.9 - 9.1)	5.2 (3.2 - 7.2)	5.8 (3.5 - 8.0)	5.7 (3.2 - 7.2)
3	3.0 (2.1 - 4.0)	2.8 (2.2 - 4.3)	2.3 (1.2 - 3.2)	2.8 (2.0 - 5.0)
4	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)

The activity of representative compounds was evaluated in tumor xenograph models as described below.

Compound 2 Citrate Salt vs. HCT-116 Human Colon Tumor Xenograft Model

Study Objective: The objective of this study was to determine the efficacy of Compound 2 citrate salt and an experimental compound against the HCT-116 human colon tumor xenograft model. Irinotecan served as the positive control.

Materials and Methods:

Test and Control Article Formulation Preparation: On each day of dosing, the test article, Compound 2 citrate salt, was weighed out and dissolved in the appropriate volume of D5W. The positive control article (irinotecan) dosing solution was prepared on each day of dosing by diluting an irinotecan stock solution with an appropriate volume of D5W. A 10 mL/kg dose volume was administered to all animals.

Xenografts: Male nude (nu/nu) mice were implanted subcutaneously in the axilla region by trocar with fragments of HCT-116 human colon tumors harvested from subcutaneously growing tumors in nude mice hosts. The mice were approximately 4 weeks of age and weighed 18-20 g at the time of tumor implantation. When the tumors were 220-235 mm³ in size (11 days following implantation), the animals were pair-matched into treatment and control groups.

Dose Administration and Schedule: Beginning on Day 11, groups of 8 male nude (nu/nu) mice were administered Compound 2 citrate salt IV at doses of 0 (untreated control), 0 (vehicle control), 1.36, 2.72, or 5.44 mg/kg/day (4.1, 8.2, or 16.3 mg/m²) on a qod x 3 weekly for 2 cycles dosing schedule. Another group of 8 male nude (nu/nu) mice were administered irinotecan, the positive control, IV at a dose of 60 mg/kg/day on a q4d x 3 dosing schedule.

Body Weight: All mice were individually weighed prior to each dose (for dose calculation purposes only) and twice weekly.

Tumor Measurements and Study Endpoints: Tumor volumes were measured twice weekly. Mice were evaluated for two tumor growth endpoints, percent TGI (T/C%) and TGD (T-C days) with corresponding ILS.

Results: Compound 2 citrate salt at 1.36 and 2.72 mg/kg/day resulted in low and moderate TGI activity (T/C = 45.0% and 33.2%, respectively). At the second evaluation point, Compound 2 citrate salt at the low dose resulted in low TGD activity (T-C = 18 days corresponding to a 1.6-fold ILS. The medium dose exhibited high TGD activity (TGD = >34 days) corresponding to a >2.2-fold ILS. At the conclusion of the study, Day 62, 50% of the mice were survivors. The high dose of Compound 2 citrate salt (5.44 mg/kg/day), resulted in > 30% weight loss and 5/8 toxic deaths.

Irinotecan exhibited moderate TGI activity (T/C% = 39.2%) and borderline low TGD activity (T-C = 14 days) corresponding to a 1.5-fold ILS. This agent was tolerated well at the dose level tested.

As evidenced by the TGIs and delays in tumor growth, Compound 2 citrate salt exhibited activity against the HCT-116 human colon tumor xenograft model. Compound 2 citrate salt was superior to the control irinotecan (See Figure 1).

Compound 2 Citrate Salt vs. NCI-460 Human Non-Small Cell Lung Carcinoma Xenograft Model

Study Objective: The objective of this study was to determine the efficacy of Compound 2 citrate salt against the NCI-H460 human non-small cell lung carcinoma xenograft model. Docetaxel served as the positive control.

Test and Control Article Formulation Preparation: On each day of dosing, the test article, Compound 2 citrate salt, was weighed out and dissolved in the appropriate volume of D5W. The positive control article, docetaxel was weighed out and dissolved in the appropriate volume of ethanol, and once in solution, the appropriate volume of CremophorEL and saline were added to yield a solution. A 10 mL/kg dose volume was administered to all animals.

Materials and Methods:

Xenografts: Male nude (nu/nu) mice were implanted subcutaneously in the axilla region by trocar with fragments of NCI-H460 human non-small cell tumors harvested from subcutaneously growing tumors in nude mice hosts. The mice were approximately 4 weeks of age and weighed 20-25 g at the time of tumor implantation. When the tumors were 195-221 mm³ in size (10 days following implantation), the animals were pair-matched into treatment and control groups.

Dose Administration and Schedule: Beginning on Day 10, groups of 8 male nude (nu/nu) mice were administered Compound 2 citrate salt IP at doses of 0 (untreated control), 0 (vehicle control), 0.68, 1.36, or 2.72 mg/kg (2.0, 4.1, or 1.36 mg/m²) on a

qod x 3 weekly for 2 cycles dosing schedule. Another group of 8 male nude (nu/nu) mice were administered docetaxel IV at a dose of 20 mg/kg/day on a qod x 3 dosing schedule.

Body Weight: All mice were individually weighed prior to each dose (for dose calculation purposes only) and twice weekly.

- 5 **Tumor Measurements and Study Endpoints:** Tumor volumes were measured twice weekly. Mice were evaluated for two tumor growth endpoints, percent TGI (T/C%) and TGD (T-C days) with corresponding ILS.

Results and Conclusions: Compound 2 citrate salt exhibited activity against the NCI-H460 human non-small cell lung carcinoma xenograft model at the 2.72 mg/kg/day dose only.

- 10 Compound 2 citrate salt at 2.72 mg/kg/day exhibited moderate TGI activity (T/C = 35.1%) and high TGD activity (T-C = 24 days) which corresponded to a 2.0-fold ILS. All of the dosages were well tolerated with $\leq 20\%$ body weight loss and no toxic deaths.

- Docetaxel served as the positive control and exhibited moderate TGI activity (T/C = 22.7%) and moderate TGD activity (T-C = 21 days). At 20 mg/kg/day, this agent produced excessive weight loss (> 20%), reaching a maximum weight loss of 26.4% on Day 25. Despite the extreme weight loss, there were no toxic deaths and the animals recovered the weight loss within 13 days. The test compound proved to be effective against the NCI-H460 human non-small cell lung carcinoma xenograft model. When compared to docetaxel, Compound 2 citrate salt proved to be slightly superior (see Figure 2).

20

Comparison Dose Schedule Study of Compound 2 Citrate Salt in the NCI-H460 Human Non-Small Cell Lung Carcinoma Xenograft Model

- Study Objective:** The purpose of this study was to determine the efficacy of Compound 2 citrate salt administered on three dosing schedules against the NCI-H460 human non-small cell lung carcinoma xenograft model. Irinotecan served as the positive control.

- Test and Control Article Formulation Preparation:** On each day of dosing, the test article, Compound 2 citrate salt, was weighed out and dissolved in the appropriate volume of D5W. The positive control article, irinotecan was reconstituted from a stock solution to the appropriate concentration with D5W. A 10 mL/kg dose volume was administered to all animals.

30

Materials and Methods:

- Xenografts:** Male nude (nu/nu) mice were implanted subcutaneously in the axilla region by trocar with fragments of NCI-H460 human non-small cell tumors harvested from subcutaneously growing tumors in nude mice hosts. The mice were approximately 5 weeks of age and weighed 22-25 g at the time of tumor implantation. When the tumors were 207-219 mm³ in size

35

(10 days following implantation), the animals were pair-matched into treatment and control groups.

Dose Administration and Schedule: Beginning on Day 10, groups of 9 male nude (nu/nu) mice were administered Compound 2 citrate salt IP at doses of 0 (untreated control), 0 (vehicle control), and 2.72 mg/kg/day (8.2 mg/m²/day) on a qod x 3 weekly for 2 cycles dosing schedule; 3.27 mg/kg/day (9.8 mg/m²/day) on a qd x 5 dosing schedule; or 4.90 mg/kg/day (14.7 mg/m²/day) on a q4d x 5 dosing schedule. Another group of 9 male nude (nu/nu) mice were administered irinotecan IP at a dose of 60 mg/kg/day on a q4d x 3 and on a qod x 3 weekly for 2 cycles dosing schedule.

Body Weight: All mice were individually weighed prior to each dose (for dose calculation purposes only) and twice weekly.

Tumor Measurements and Study Endpoints: Tumor volumes were measured twice weekly. Mice were evaluated for two tumor growth endpoints, percent TGI (T/C%) and TGD (T-C days) with corresponding ILS.

Results and Conclusions: Compound 2 citrate salt exhibited activity against the NCI-H460 human non-small cell lung carcinoma xenograft model. Compound 2 administered on the qod x 3 weekly for 2 cycles and qd x 5 dosing regimens exhibited moderate TGI activity (T/C = 17.4-25.8%) and high TGD activity (T-C = 29-42 days) corresponding to a 2.5-3.1-fold ILS. All of the dosages were tolerated, except for Compound 2 citrate salt administered at 4.90 mg/kg/day on a q4d x 5 schedule. This group experienced a maximum weight loss of 24.2% on Day 34, which was not completely recovered at the time of study termination.

Irinotecan served as the positive control and was tested on the laboratory's standard schedule of q4d x 3, and a schedule to mimic that of the test compounds, qod x 3 weekly for 2 cycles. Irinotecan administered on the q4d x 3 schedule exhibited moderate TGI activity (T/C = 35.8%) and moderate TGD activity (T-C = 14 days) corresponding to a 1.7-fold ILS. On the qod x 3 weekly for 2 cycles schedule, irinotecan exhibited moderate TGI activity (T/C = 19.0%) and high TGD activity (T-C = 29 days) corresponding to a 2.5-fold ILS.

Both schedules were well tolerated.

As evidenced by the TGIs and delays in tumor growth, all of the treatment groups had good antitumor activity in the NCI-H460 human non-small cell lung carcinoma xenograft model. When compared to irinotecan, Compound 2 citrate salt had comparable activity to slightly superior activity (see Figure 3).

Compound 2 Citrate Salt vs. HT-29 Human Colon Tumor Model

Study Objective: The objective of this study was to determine the efficacy of Compound 2 citrate salt and other experimental compounds against the HT-29 human colon tumor xenograft model. Irinotecan served as the positive control.

- 5 **Test and Control Article Formulation Preparation:** On each day of dosing, the test article, Compound 2 citrate salt, was weighed out and dissolved in the appropriate volume of D5W. The positive control article, irinotecan was reconstituted from a stock solution to the appropriate concentration with D5W. A 10 mL/kg dose volume was administered to all animals.

- 10 **Xenografts:** Male nude (nu/nu) mice were implanted subcutaneously in the axilla region by trocar with fragments of HT-29 human colon tumors harvested from subcutaneously growing tumors in nude mice hosts. The mice were approximately 5 weeks of age and weighed 20-22 g at the time of tumor implantation. When the tumors were 205-230 mm³ in size (18 days following implantation) the animals were pair-matched into treatment and control groups.

- 15 **Dose Administration and Schedule:** Beginning on Day 18, groups of 9 male nude (nu/nu) mice were administered Compound 2 citrate salt IP at doses of 0 (untreated control) and 0 (vehicle control), 1.36, 2.72, or 4.08 mg/kg/day (4.1, 8.2, 12.2 mg/m²/day) on a qod x 3 weekly for 2 cycles dosing schedule. Another group of 9 male nude (nu/nu) mice were administered irinotecan IV at a dose of 60 mg/kg/day on a q4d x 3.

- 20 **Body Weight:** All mice were individually weighed prior to each dose (for dose calculation purposes only) and twice weekly.

Tumor Measurements and Study Endpoints: Tumor volumes were measured twice weekly. Mice were evaluated for two tumor growth endpoints, percent TGI (T/C%) and TGD (T-C days) with corresponding ILS.

- 25 **Results and Conclusions:** Compound 2 citrate salt exhibited activity at doses of 2.72 and 4.08 mg/kg/day. Compound 2 citrate salt administered at 2.72 mg/kg/day resulted in low TGI activity (T/C = 50.1%) and a TGD of 16 days when compared to the untreated control group. Although this dose resulted in a delay in tumor growth, the difference from the control group was not substantial enough to be considered active. The high dose of 4.08 mg/kg/day resulted in moderate TGI activity (T/C = 18.9%) and borderline moderate TGD activity (T-C = 31 days)
30 corresponding to a 1.7-fold ILS. Compound 2 citrate salt was well tolerated at the dose levels tested.

Irinotecan exhibited low TGI (T/C = 52.7%) and no TGD was observed. Irinotecan was well tolerated at the dose level tested.

- 35 Compound 2 citrate salt was effective against the HT-29 human colon xenograft line. When compared to irinotecan, Compound 2 citrate salt was slightly superior in activity (see Figure 4).

**Compound 2 Citrate Salt vs. NCI-H460 Human Non-Small Cell Lung
Carcinoma Xenograft Model**

Study Objective: The objective of this study was to determine the efficacy of

- 5 Compound 2 citrate salt against the NCI-H460 human non-small cell lung carcinoma xenograft model. Pemetrexed, topotecan, and cisplatin served as the positive controls.

Test and Control Article Formulation Preparation: On each day of dosing, the test article, Compound 2 citrate salt, was weighed out and dissolved in the appropriate volume of D5W. On Day 1 of dosing, the pemetrexed stock was reconstituted with saline to yield the appropriate
10 concentration of dosing solution. On each day of dosing, a vial of topotecan was reconstituted with sterile water for injection and then diluted to appropriate concentration with saline. On each day of dosing cisplatin was weighed out and dissolved in the appropriate volume of saline. A 10 mL/kg dose volume was administered to all animals.

Materials and Methods:

- 15 **Xenografts:** Male nude (nu/nu) mice were implanted subcutaneously in the axilla region by trocar with fragments of NCI-H460 human non-small cell tumors harvested from subcutaneously growing tumors in nude mice hosts. The mice were approximately 5- 6 weeks of age and weighed 22-25 g at the time of tumor implantation. When the tumors were 248-270 mm³ in size (11 days following implantation), the animals were pair-matched into treatment and control
20 groups:

Dose Administration and Schedule: Beginning on Day 11, groups of 8 male nude (nu/nu) mice were administered Compound 2 citrate salt IP at doses of 0 (untreated control) and 0 (vehicle control), 2.04 and 2.72 mg/kg/day (6.1 and 8.2 mg/m²/day) on a qod x 3 weekly for 2 cycles dosing schedule and at doses of 2.59 and 3.27 mg/kg/day (7.8 and 9.8 mg/m²/day) on a qd
25 x 5 dosing schedule. Additional groups of 8 male nude mice were administered pemetrexed IP at doses of 100 and 150 mg/kg/day, topotecan IP at doses of 2 and 2.5 mg/kg/day, and cisplatin IP at doses of 0.75 and 1.5 mg/kg/day on a qd x 5 dosing schedule.

Body Weight: All mice were individually weighed prior to each dose (for dose calculations purposes only) and twice weekly.

- 30 **Tumor Measurements and Study Endpoints:** Tumor volumes were measured twice weekly. Mice were evaluated for two tumor growth endpoints, percent TGI (T/C%) and TGD (T-C days) with corresponding ILS.

Results and Conclusions: On the qod x 3 weekly for 2 cycles dosing regimen, Compound 2 citrate salt was active at 2.04 and 2.72 mg/kg/day exhibiting low-to- moderate TGI
35 activity (T/C = 40.0-55.2%) and high TGD activity (T-C = 24-31 days) corresponding to a > 2.0-fold ILS. At 2.72 mg/kg/day, this agent produced excessive weight loss (> 20%), reaching a

maximum weight loss of 22.3% on Day 22. Despite the extreme weight loss, there were no toxic deaths. At the time of study termination, Day 53, the animals had recovered approximately 12% of the weight loss. On Day 53, 3 of 8 animals had not yet reached the study endpoint of 2000 mm³. The mean tumor volume of these 3 animals was 1583 mm³.

- 5 On the qd x 5 dosing schedule, Compound 2 citrate salt was active at the dosages tested exhibiting moderate TGI (T/C = 30.5% and 33.5 %) at 2.59 and 3.27 mg/kg/day, respectively. At the second evaluation point, both dosages were highly active with a TGD of 28 days corresponding to a > 2.0-fold ILS. The dosages were well tolerated (< 20% body weight loss) and resulted in no toxic deaths. At 3.27 mg/kg/day, there were 3 of 8
10 animals that had not yet reached the study endpoint of 2000 mm³. The mean tumor volume of these 3 animals was 1722 mm³.

- Pemetrexed was not considered active in this study. All of the dosages were well tolerated with ≤ 20% body weight loss. Topotecan was not tolerated in this study, exhibiting body weight loss > 30%. Cisplatin was only active at the high dose. This dose resulted in low activity
15 at both evaluation points; all of the dosages were well tolerated. Compound 2 citrate salt proved to be effective against the NCI-H460 human non-small cell lung carcinoma xenograft model. When compared to the standard therapies, Compound 2 citrate salt compound was superior. In evaluating the different schedules among the agents, there was comparable activity (see Figure 5).

20

Compound 2 Citrate Salt vs. Comparator Agents in the MDA-MB-231 Human Breast Tumor Xenograft Model

- Study Objective:** The purpose of this study was to determine the efficacy of Compound 2 citrate salt and an experimental compound administered on two schedules, against
25 the MDA-MB-231 human breast tumor xenograft model. Irinotecan, nabpaclitaxel, oxaliplatin, and doxorubicin served as the positive controls.

- Test and Control Article Formulation Preparation:** On each day of dosing, the test article, Compound 2 citrate salt, was weighed out and dissolved in the appropriate volume of D5W. The irinotecan dosing solution was prepared by adding the appropriate
30 volume of irinotecan stock solution to the appropriate volume of D5W. The nabpaclitaxel dosing solution was prepared by adding an appropriate amount of saline. The oxaliplatin dosing stock solution was prepared by adding the appropriate volume of oxaliplatin stock to the appropriate volume of D5W. The doxorubicin dosing solution was prepared by adding the appropriate volume of doxorubicin stock to the appropriate volume of saline. A 10 mL/kg dose
35 volume was administered to all animals.

Materials and Methods:

Xenografts: Female nude (nu/nu) mice were implanted subcutaneously in the axilla region by trocar with fragments of MDA-MB-23 1 human breast tumors harvested from subcutaneously growing tumors in nude mice hosts. The mice were approximately 5-

5 6 weeks of age and weighed 22-25 g at the time of tumor implantation. When the tumors were 223-263 mm³ in size (18 days following implantation), the animals were pair-matched into treatment and control groups.

Dose Administration and Schedule: Beginning on Day 18 groups of 8 female nude (nu/nu) mice were administered Compound 2 citrate salt IP at doses of 0 (untreated control), 0 (saline vehicle control), 0 (D5W vehicle control), 2.04, and 2.72 mg/kg/day (61.2 and 8.16 mg/m²/day) on a qod x 3 weekly for 2 cycles dosing schedule, and 3.27 mg/kg/day on a qd x 5 dosing.. Additional groups of 8 male nude mice were administered irinotecan IP at a dose of 60 mg/kg/day on a qod x 3 weekly for 2 cycles dosing schedule, nab-paclitaxel IV at doses of 200 and 300 mg/kg/day, oxaliplatin IP at doses of 5 and 6.5 mg/kg/day, or doxorubicin IP at
15 doses of 2.5 and 3 mg/kg/day on a qd x 5 dosing schedule.

Body Weight: All mice were individually weighed prior to each dose (for dose calculations purposes only) and twice weekly.

Tumor Measurements and Study Endpoints: Tumor volumes were measured twice weekly. Mice were evaluated for two tumor growth endpoints, percent TGI (T/C%) and TGD (T-C days) with corresponding ILS.
20

Results and Conclusions: On the qod x 3 weekly for 2 cycles dosing regimen, Compound 2 citrate salt was active at 2.04 and 2.72 mg/kg/day exhibiting moderate TGI activity (T/C = 12.5%-20.9%). At the second evaluation point, this compound was highly active at 2.04 and 2.72 mg/kg/day with a TGD of 52 and > 58 days, respectively which corresponded to a > 2.0-fold ILS. The dosages were well tolerated exhibiting a maximum loss in body weight < 7%. At the time of study termination, Day 90, 2 of 8 and 4 of 8 animals had not yet reached the study endpoint of 1500 mm³ in the 2.04 and 2.72 dose groups, respectively.
25

On the qd x 5 dosing schedule, Compound 2 citrate salt at 3.27 mg/kg/day produced high TGI activity (T/C = 9.5%) and high TGD activity (T-C = 42 days) corresponding to a > 2.0-fold ILS. This dose was tolerated, producing a maximum weight loss of 15.7%. There was one mouse remaining on Day 90.
30

In this study, irinotecan, exhibited high TGI activity (T/C = 10%) and high TGD activity (T-C = 38 days) corresponding to a > 2.0-fold ILS. All of the dosages were well tolerated with ≤ 20% body weight loss.

35 At both dosages, nab-paclitaxel exhibited moderate TGI activity (T-C = 14.6 -19.0%) and high TGD activity (T-C = 45 days) with a corresponding ILS of 2.4 days. The 200 and 300

mg/kg/day groups resulted in 1 of 8 and 2 of 8 survivors, respectively, on Day 90. Dosages were well tolerated.

Oxaliplatin was only active at the first evaluation point. Both dosages produced low TGI activity with (T/C = 45.1-47.6%). There was a delay in tumor growth of 13 days, but this was not substantial enough to be considered active. All of the dosages were well tolerated.

Doxorubicin was not tolerated in this study. At both dosages there were toxic deaths. Compound 2 citrate salt proved to be effective against the MDA-MB-231 human breast tumor xenograft model. When compared to the standard therapies, the Compound 2 citrate salt was superior to all of the standard agents, except for irinotecan which had comparable activity. The anti-tumor activity of Compound 2 citrate salt on the two different dosing schedules was comparable (see Figure 6).

Compound 2 After Oral Administration vs. the HCT-116 Human Colon Tumor Xenograft Model

Study Objective: The purpose of this study was to determine the oral efficacy of Compound 2 against the HCT-116 human colon tumor xenograft model. Irinotecan served as the positive control.

Test and Control Article Formulation Preparation: Once a week, the test article, Compound 2 citrate salt, was weighed out and suspended in the appropriate volume of 0.5% methocellulose. On each day of dosing, the irinotecan dosing solution was prepared by adding the appropriate volume of an irinotecan stock solution to the appropriate volume of D5W. A 10 mL/kg dose volume was administered to all animals.

Materials and Methods:

Xenografts: Male nude (nu/nu) mice were implanted subcutaneously in the axilla region by trocar with fragments of HCT-116 human non-small cell tumors harvested from subcutaneously growing tumors in nude mice hosts. The mice were approximately 7 weeks of age and weighed 22-25 g at the time of tumor implantation. When the tumors were 177-216 mm³ in size (14 days following implantation), the animals were pair-matched into treatment and control groups.

Dose Administration and Schedule: Beginning on Day 14, groups of 9 male nude (nu/nu) mice were administered Compound 2 citrate salt PO at doses of 0 (untreated control), 0 (saline vehicle control), 0 (vehicle control), 0.68, 1.36, or 2.72 mg/kg/day (2.0, 4.1 or 8.2 mg/m²/day) on a qod x 3 weekly for 2 cycles dosing schedule, and IV at 2.72 mg/kg/day on a qod x 3 weekly for 2 cycle dosing schedule (IV group not evaluated due to dosing error). An additional group of 8 male nude mice was administered irinotecan IP at a dose of 60 mg/kg/day on a q4d 3 dosing schedule.

25

Body Weight: All mice were individually weighed prior to each dose (for dose calculations purposes only) and twice weekly.

Tumor Measurements and Study Endpoints: Tumor volumes were measured twice weekly. Mice were evaluated for two tumor growth endpoints, percent TGI (T/C%) and TGD (T-C days) with corresponding ILS.

Results and Conclusions: Compound 2 administered PO exhibited low-to-moderate activity at 1.36 and 2.72 mg/kg/day. The administration of 1.36 mg/kg/day showed low TGI activity (T/C = 57.6%), but no effect on TGD. At 2.72 mg/kg/day, there was moderate activity in terms of TGI (T/C = 32.2%) and low TGD activity (T-C = 18 days) corresponding to a 1.5-fold ILS. The dosages were tolerated as there was < 20% weight loss exhibited and no toxic deaths.

Irinotecan exhibited moderate TGI activity (T/C = 33.8%) and moderate TGD (T-C = > 18 days) corresponding to > 1.5-fold ILS. At the time of study termination, Day 53, 8 of 9 animals remained (mean tumor volume = 1153 mm³) and an exact TGD could not be determined. This dosage was well tolerated producing < 10% body weight loss.

The 1.36 and 2.72 mg/kg/day PO dosages of Compound 2 proved to be effective against the HCT-116 human colon tumor xenograft model. Although these dosages were active, irinotecan proved to have slightly superior activity (See Figure 7).

Test C In Vitro Primary Pharmacodynamic Studies

The RPMI 8226 (multiple myeloma) human tumor cell line was exposed to Compound 2 (free base) (or simply referred to herein throughout as "Compound 2") at concentrations covering a 4-log range (0.1 nM - 100 nM) with an exposure time of 72 hours and experimental endpoint of cell growth inhibition as determined by a Cell TiterGlo luminescence assay (Promega) for ATP content. At least two independent experiments were conducted. The results were plotted and trend lines were graphed. The IC₅₀ concentration value was found to be 3.4 nM and the IC₉₀ concentration value was found to be 30 nM. As with Compound 2 citrate salt, Compound 2 was shown to be a potent growth inhibitor of these human tumor cells in this cell culture study. Exposure to Compound 2 produced exponential killing of cells in a manner consistent with potent inhibition of a critical molecular target.

Test D *In Vivo* Primary Pharmacodynamics

The anti-tumor activity of Compound 2 (free base) was evaluated against a variety of human tumor xenograft models. A summary of the studies, including tumor type, dosing and administration, growth inhibition, and major findings is presented below.

5

Xenograft Model /Brief Study Title	Number of Animals/ Group	Route of Administration/ Frequency	Compound / Dose Schedule	Dosage (mg/kg/ day)	Tumor Growth Inhibition T/C (tumor volume)	Tumor Growth Delay T-C (Days)	Increase in Life Span (ILS)
Human LOX- IMVI Melanoma Tumor Xenograft Model	9 female <i>nu/nu</i> mice per group.	IV, qod × 3 for 2 cycles ^(a) IP, qd × 5 ^(b)	Untreated Control	---	---	---	---
			Compound 2 ^(a) Vehicle Control	N/A	N/A	N/A	N/A
			Compound 2 ^(a)	1	89.4%	2	1.1x
			Compound 2 ^(a)	2	66.1%	25	2.8x
			Compound 2 ^(a)	4	39.1%	N/A	N/A
			Dacarbazine ^(b)	90	80.6%	28	2.0x
Human DLD-1 Colon Tumor Xenograft Model	10 female <i>nu/nu</i> mice per group.	IV, qod × 3 for 2 cycles ^(a) IV, q4d × 3 ^(b)	Untreated Control	---	---	---	---
			Compound 2 ^(a) Vehicle Control	N/A	N/A	N/A	N/A
			Compound 2 ^(a)	1	51.3%	8	1.2x
			Compound 2 ^(a)	2	N/A	N/A	N/A
			Compound 2 ^(a)	4	N/A	N/A	N/A
			Irinotecan ^(b)	60	50.2%	5	1.1x
Human HCT-15 Colon Tumor Xenograft Model	10 female <i>nu/nu</i> mice per group.	IV, qod × 3 for 2 cycles ^(a) IV, q4d × 3 ^(b)	Untreated Control	---	---	---	---
			Compound 2 ^(a) Vehicle Control	N/A	N/A	N/A	N/A
			Compound 2 ^(a)	1	37.1%	14	1.3x
			Compound 2 ^(a)	2	8.6%	35	1.8x
			Compound 2 ^(a)	2.7	N/A	N/A	N/A
			Irinotecan ^(b)	60	16.0%	28	1.7x
Human NCI- H292 Lung Tumor Xenograft Model	9 female <i>nu/nu</i> mice per group.	IV, qod × 3 for 2 cycles ^(a) IV, qod × 3 ^(b)	Untreated Control	---	---	---	---
			Compound 2 ^(a) Vehicle Control	N/A	N/A	N/A	N/A
			Compound 2 ^(a)	1	29.4%	18	1.5x
			Compound 2 ^(a)	1.36	25.2%	21	1.6x
			Compound 2 ^(a)	1.7	15.2%	21	1.6x
			Docetaxel ^(b)	16	8.7%	39	2.1x
			Docetaxel ^(b)	20	6.0%	39	2.1x

WO 2010/088544

PCT/US2010/022625

Human H460 Non-Small Cell Lung Carcinoma Tumor Xenograft Model	7 female nu/nu mice per group.	IV, qod × 3 for 2 cycles ^(a)	Untreated	---	---	---	---
			Control				
			IV, qod × 3 ^(b)	Compound 2 ^(a)	N/A	N/A	N/A
		Vehicle Control					
		IP, qod × 3 ^(c)		Compound 2 ^(a)	1.36	14.1%	21
			Compound 2 ^(a) + Docetaxel ^(b)	1.36 ^(a) + 12 ^(b)	8.0%	25	1.9x
			Compound 2 ^(a) + Cisplatin ^(c)	1.36 ^(a) + 3.3 ^(c)	N/A	N/A	N/A
			Docetaxel ^(b)	12	49.8%	11	1.4x
		Cisplatin ^(c)	3.3	44.5%	11	1.4x	
Human 786-0 Renal Cell Tumor Xenograft Model	10 female nu/nu mice per group.	IV, qod × 3 for 2 cycles ^(a)	Untreated	---	---	---	---
			Control				
			IV, q4d × 3 ^(b)	Compound 2 ^(a)	N/A	N/A	N/A
		Vehicle Control					
		Compound 2 ^(a)		1	52.5%	10	1.2x
		Compound 2 ^(a)	1.36	52.2%	10	1.2x	
		Compound 2 ^(a)	1.7	25.9%	17	1.4x	
		Irinotecan ^(b)	60	49.1%	17	1.4x	
		Human H1299 Lung Tumor Xenograft Model	9 female nu/nu mice per group.	IV, qod × 3 for 2 cycles ^(a)	Untreated	---	---
Control							
IV, qod × 3 ^(b)	Compound 2 ^(a)				N/A	N/A	N/A
	Vehicle Control						
	Compound 2 ^(a)			1	22.6%	20	1.7x
Compound 2 ^(a)	1.36			13.2%	24	1.8x	
Compound 2 ^(a)	1.7			8.7%	34	2.1x	
Docetaxel ^(b)	16			35.2%	11	1.4x	
Docetaxel ^(b)	20			20.7%	17	1.6x	

Human MDA-MB-231 Breast Tumor Xenograft Model	9 female <i>nu/nu</i> mice per group.	IV, qod x 3 for 2 cycles ^(a) IV, qod x 3 ^(b)	Untreated	---	---	---	---
			Control	---	---	---	---
			Compound 2 ^(a)	N/A	N/A	N/A	N/A
			Vehicle Control				
			Compound 2 ^(a)	1	30.7%	21	1.7x
			Compound 2 ^(a)	1.36	8.6%	>47	>2.3x
			Compound 2 ^(a)	1.7	17.7%	35	2.0x
			Docetaxel ^(b)	16	4.8%	>47	>2.3x
			Docetaxel ^(b)	20	4.0%	>47	>2.3x
Human SK-MEL-3 Melanoma Tumor Xenograft Model	10 female <i>nu/nu</i> mice per group.	IV, qod x 3 for 2 cycles ^(a) IP, qd x 5 ^(b)	Untreated	---	---	---	---
			Control	---	---	---	---
			Compound 2 ^(a)	N/A	N/A	N/A	N/A
			Vehicle Control				
			Compound 2 ^(a)	1	22.0%	15	1.5x
			Compound 2 ^(a)	1.36	13.4%	35	2.3x
			Compound 2 ^(a)	1.7	16.7%	26	1.9x
			Dacarbazine ^(b)	90	88.5%	0	1.0x
Human HCT-116 Colon Tumor Xenograft Model	8 female <i>nu/nu</i> mice per group.	IV, qod x 3 for 2 cycles ^(a)	Untreated	---	---	---	---
			Control	---	---	---	---
			Vehicle Control	---	---	---	---
			Compound 5 ^(a)	4	27.3%	25	1.8x
			Compound 5 ^(a)	6	23.4%	28	1.9x
			Compound 5 ^(a)	8	27.2%	32	2.0x
			Compound 6 ^(a)	4	82.6%	4	1.1x
			Compound 6 ^(a)	6	73.9%	7	1.2x
			Compound 6 ^(a)	8	67.1%	4	1.1x
Human HT-29 Colorectal Tumor Xenograft Model	8 female <i>nu/nu</i> mice per group.	IV, qod x 3 for 2 cycles ^(a)	Untreated	---	---	---	---
			Control	---	---	---	---
			Vehicle Control	---	---	---	---
			Compound 5 ^(a)	6	N/A	N/A	N/A
			Compound 5 ^(a)	8	N/A	N/A	N/A
			Compound 5 ^(a)	10	N/A	N/A	N/A
			Compound 2 ^(a)	1.7	N/A	N/A	N/A

IP = intraperitoneal; IV = intravenous; PO = per os (oral)

qod x 3 weekly for 2 cycles = every other day for 3 dosages each week for 2 weeks.

q4d x 3 = every fourth day for 3 dosages.

q4d x 5 = every fourth day for 5 dosages.

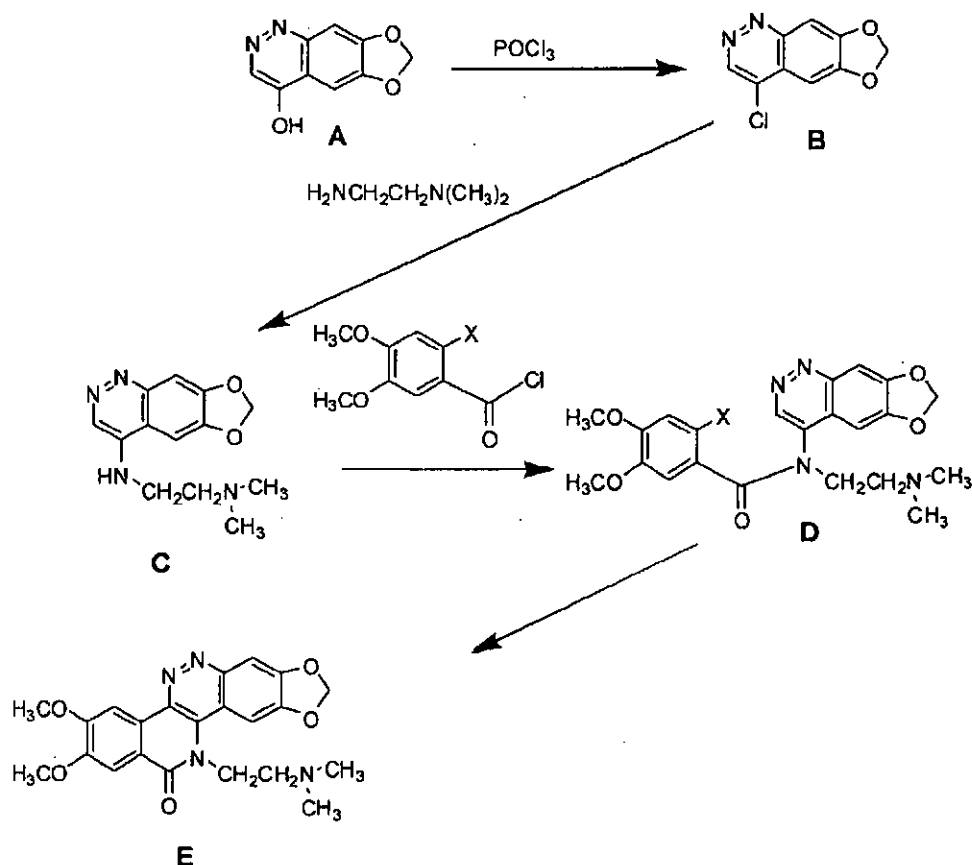
q3d x 4 = every third day for 4 dosages.

qd x 5 = every day for 5 consecutive dosages.

qod x 5 = every other day for 5 dosages.

^(a), ^(b), ^(c), and ^(d): correlates the route of administration with the compound/dose schedule.

Representative compounds of formula I can be prepared as described in the Examples of international patent application number PCT/US02/36901, which are reproduced below.



- Example 1.** 11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(dimethylamino)ethyl]-5,6,11-triazachrysen-12-one (E). A mixture of 4-N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzoyl)amine-6,7-methylenedioxy-11-[2-(dimethylamino)ethyl]-5,6,11-triazachrysen-12-one (D, 220 mg, 0.40 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18.0 mg, 0.08 mmol), $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ (48.8 mg, 0.16 mmol), and silver carbonate (225 mg, 0.80 mmol) were heated to reflux in DMF (12 mL) and stirred under nitrogen for 75 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with chloroform and filtered through a bed of celite. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was chromatographed on silica gel using 95:5 chloroform:methanol to give the title compound (60 mg) in 36 % yield; ^1H NMR (CDCl_3) δ 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}C NMR (CDCl_3) δ 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. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_4$: 423.1668; found 423.1653.

The intermediate 4-N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzoyl)amine-6,7-methylenedioxy-11-[2-(dimethylamino)ethyl]-5,6,11-triazachrysen-12-one (D) was prepared as follows:

a. **4-N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzoyl)amine-6,7-methylenedioxcinnoline (D).** A 2.0M solution of oxalyl chloride in methylene chloride (5 mL, 10.0 mmol) was added to a solution of 2-iodo-4,5-dimethoxybenzoic acid (1.50g, 4.8mmol) in anhydrous methylene chloride (45 mL) and the stirred mixture was refluxed for 2 hours. The mixture was then concentrated to dryness under reduced pressure. To this residue was added a solution of N-(2-Dimethylaminoethyl)-4-amino-6,7-methylenedioxcinnoline (**3**, 1.0 g, 3.84 mmol), and triethylamine (760 mg 7.52 mmol) in methylene chloride (60 mL) and the resulting mixture was stirred at reflux under nitrogen for 4 hours, then cooled to room temperature; stirring was continued overnight. The reaction mix was washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (3 x 40 mL), dried (anhydrous MgSO₄), and concentrated *in vacuo*. The crude material was chromatographed over silica using 90:10 chloroform:methanol to give compound **D** (1.59 g), in 75 % yield; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₂₂H₂₃O₅N₄IH: 551.0791; found 551.0795.

b. **N-(2-Dimethylaminoethyl)-4-amino-6,7-methylenedioxcinnoline (C).** 4-Chloro-6,7-methylenedioxcinnoline (350 mg, 1.7 mmol) and copper powder (100 mg, 1.6 mmol) in *N,N*-dimethylethylenediamine (3.75 g, 42.6 mmol) were stirred at 105 °C under nitrogen for 3 hours. Excess *N,N*-dimethylethylenediamine was removed by rotoevaporation, and the residue was dissolved in chloroform (50 mL), and washed with water (3x 30 mL), dried (anhydrous MgSO₄), and concentrated *in vacuo* to give compound **C** (324 mg) in 74% yield; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₁₃H₁₆O₂N₄: 260.1273; found 260.1267.

c. **4-Chloro-6,7-methylenedioxcinnoline (B).** 4-Hydroxy-6,7-methylenedioxcinnoline (**A**, 1.0 g, 5.3 mmol) was added in small portions to a stirred mixture of phosphorus pentachloride (1.4 g, 6.7 mmol) and phosphorus oxychloride (4 mL, 6.6 mmol) at room temperature. The reaction flask was heated to 80 °C for 1 hour, then cooled to room temperature and poured onto 50 g of crushed ice. After neutralization of the solution with solid sodium acetate the precipitate was removed by filtration and recrystallized from ethanol to give 800 mg of 4-chloro-6,7-methylenedioxcinnoline, compound **B**, in 73 % yield; ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.25 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 97.8, 102.9, 105.1, 124.2, 133.4, 144.0, 150.0, 152.3, 152.7; HRMS calcd for C₉H₅O₂N₂Cl: 208.0040; found 208.0042:

d. **4-Hydroxy-6,7-methylenedioxcinnoline (A).** 6'-Amino-3',4'-(methylenedioxy)acetophenone (2.4 g, 13.4 mmol) in concentrated hydrochloric acid (92 mL) and water (13 mL) was cooled to -5 °C and a diazotized by the dropwise addition of a solution of sodium nitrite (0.925 g, 13.4 mmol) in water (4 mL). After stirring for an additional hour at -5 °C the mixture was transferred to a bath preheated at 75 °C and left to stir at this temperature overnight. The reaction mixture was cooled to 5 °C to complete crystallization of the product in the form of its hydrochloride salt. This material was filtered and then added to 10% aqueous NaOH (100 mL) to generate the free base, which was again filtered and dried under vacuum to yield 2.37 g of the hydroxycinnoline, compound **1**, in 93% yield; ¹H NMR (*d*₆-DMSO) δ 6.21(s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.63 (s, 1H); ¹³C NMR (*d*₆-DMSO) δ 94.9, 100.29, 103.3, 120.1, 139.7, 139.9, 147.4, 153.5, 169.4; HRMS calcd for C₉H₆O₃N₂: 190.0378; found 190.0372.

Examples 2-6

The representative compounds of the invention at Examples 2-6 were prepared using the following general procedure from the intermediates prepared in the correspondingly numbered sub-parts a below.

A mixture of the requisite 4-amino-6,7-methylenedioxcinnoline *o*-iodobenzamide derivative (1.0 mmol equiv.), Pd(OAc)₂ (0.2 mmol equiv.), P(*o*-tolyl)₃ (0.4 mmol equiv.), and Ag₂CO₃ (2.0 mmol equiv) was heated to reflux in DMF (30 mL per mmol equiv.) with stirring. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with CHCl₃, and filtered through Celite. The siccate was extensively washed with 10% CH₃OH in CHCl₃. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue chromatographed on silica gel using chloroform:methanol to provide the title compound.

Example 2: 2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[(2-diethylamino)ethyl]-11H-5,6,11-triaza-chrysen-12-one: Prepared from N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)-N-(N,N-diethylaminoethyl)-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide (578 mg, 1.0 mmol); (18% yield); reaction time 25 min; mp 245-247 °C (dec.); IR (CHCl₃) 1652; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₂₄H₂₆O₅N₄H: 451.1952; found: 451.1960.

Example 3: 2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[(2-dimethylamino)-1-methylethyl]-11H-5,6,11-triaza-chrysen-12-one: Prepared from N-(6,7-

Methylenedioxcinnolin-4-yl)-N-[2-(N,N-dimethylamino)-1-methylethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide (100 mg, 0.18 mmol); (28% yield); reaction time 2 h; mp 235-36 °C; IR(KBr) 1659; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C (CDCl₃) 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 for C₂₃H₂₄N₄O₅H 436.1747; found 436.1832.

Example 4: 2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-(2-tetrahydrofuranyl)methyl-11H-5,6,11-triazachrysen-12-one: Prepared from N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)-N-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide (140 mg, 0.25 mmol); (22% yield); reaction time 45 min; mp 300-303 °C (dec.) ; IR (CHCl₃) 1653; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₂₃H₂₁O₆N₃ 435.1430; found: 435.1427.

Example 5: 2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-11H-5,6,11-triaza-chrysen-12-one: Prepared from N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)-N-[(2-pyrrolidin-1-yl)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide (150 mg, 0.2 mmol) in 24% yield with a reaction time 30 min; mp 229 °C; IR (KBr) 1644; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₂₄H₂₄N₄O₅H: 449.1825; found 449.1822.

Example 6: 2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-11H-5,6,11-triaza-chrysen-12-one: Prepared from N-(6,7-Methylenedioxy-4-cinnolin-4-yl)-N-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide (295 mg, 0.5 mmol); (32.4% yield); reaction time 30 min; mp 294-95 °C; IR (KBr) 1662; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C (CDCl₃) 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 for C₂₅H₂₆N₄O₅H 463.1981 ; found 463.1986.

Examples 2.a-6.a

The intermediate 4-amino-6,7-methylenedioxcinnoline *o*-iodobenzamide derivatives used in Examples 2-6 were prepared using the following general procedure.

5 A 2.0M solution of oxalyl chloride in CH₂Cl₂ (1.3 equiv.) was added to a solution of 2-iodo-4,5-dimethoxybenzoic acid (1.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (≈ 60 mL per 10 mmol benzoic acid) and the solution stirred at reflux for 3 h. The mixture was allowed to cool and was then concentrated to dryness in vacuo. To the residues was added a solution of requisite 4-amino-6,7-dimethoxyquinoline (1.0 equiv), triethylamine (2 equiv.) in CH₂Cl₂ (≈ 60 mL per 4
10 mmol aminoquinoline). The reaction mixture was then stirred at reflux under N₂. The reaction mixture was cooled and washed with sat. NaHCO₃ and extracted with 3% HCl. The aqueous layer was neutralized with 20% NaOH and extracted with CHCl₃, dried (MgSO₄) and evaporated.

15 **Example 2.a. N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)-N-(N,N-diethylaminoethyl)-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide:** Prepared from N'-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)-N,N-diethylethane-1,2-diamine (640 mg, 2.2 mmol); (87% yield); reaction time 16 h; IR (CHCl₃) 1656; ¹H NMR (CDCl₃) 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),
20 7.39 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₂₄H₂₇O₅N₄IH: 579.1105; found: 579.1105.

Example 3.a. N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)-N-[2-(N,N-dimethylamino)-1-methylethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide: Prepared from N-(6,7-difluorocinnolin-4-yl)-
25 N¹,N¹-dimethylpropane-1,2-diamine (240 mg, 0.87 mmol); (83% yield); reaction time 16 h, mp 110-111 °C; ¹H NMR (CDCl₃) was a mixture of atropisomers δ isomer #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) isomer #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,
30 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 for C₂₃H₂₅O₅N₄IH: 565.0870; found: 565.0926.

Example 4.a. N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)-N-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide: Prepared from 2-[[[N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)]amino]methyl]tetrahydrofuran (400 mg, 1.5 mmol); (34% yield);

reaction time 16 h;; IR (CHCl₃) 1654; ¹H NMR, a mixture of atropisomers, (CDCl₃) δ isomer #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);

5 HRMS calcd for C₂₃H₂₂O₆N₃IH: 564.0632; found: 564.0650.

Example 5.a. N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)-N-[(2-pyrrolidin-1-yl)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide: Prepared from 1-[2-[N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)]amino]ethylpyrrolidine (400 mg, 0.4 mmol) in 42% yield with a reaction time 4 h at 50 °C

10 from the acid chloride prepared using 4.1 mmol of oxalyl chloride and 1.6 mmol of 2-iodo-4,5-dimethoxybenzoic acid. Compound **8f** had: IR (KBr) 1655; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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,

15 144.7, 148.2, 149.9, 150.9, 151.7, 152.4, 169.9.

Example 6.a. N-(6,7-Methylenedioxy-4-cinnolin-4-yl)-N-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide: Prepared from 1-[2-[N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)]amino]ethylpiperidine (500 mg, 1.66 mmol); (85.4% yield); reaction time overnight at 50

20 °C. mp 93-94 °C; IR (KBr) 1655; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C (CDCl₃) 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 for C₂₃H₂₅IN₄O₅H: 591.1105;

25 found 591.1108.

Examples 2.b-6.b

The intermediate 4-amino-6,7-dimethoxyquinoline derivatives used in Examples 2.a-6.a. were prepared using the following general procedure.

30 The appropriate primary amine (1.0 mol equiv.) added with stirring to 4-Chloro-6,7-methylenedioxcinnoline (see Example 1 above). The reaction was then allowed to stir at 100 °C for several hours, and the phenol removed by Kugelrohr distillation under reduced pressure. The residue was partitioned between CHCl₃ and 10% NaOH. The aqueous layer was repeatedly separated with CHCl₃. All of the CHCl₃ solutions (initial partition and extracts) were

35 combined and dried (MgSO₄).

Example 2.b. N'-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)-N,N-diethylethane-1,2-diamine:

Prepared from 4-Chloro-6,7-methylenedioxcinnoline (1.0 g, 4.8 mmol); (70% yield); reaction time 3 h; mp 230-232 °C; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for C₁₅H₂₀O₂N₄: 288.1586; found: 288.1575.

Example 3.b. N-(6,7-difluorocinnolin-4-yl)-N¹,N¹-dimethylpropane-1,2-diamine: Prepared

from 4-Chloro-6,7-methylenedioxcinnoline (0.52 g, 2.5 mmol); (42% yield), reaction time 4 h, mp 196-197 °C; ¹H NMR (CD₃OD) δ 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); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 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 for C₁₄H₁₈O₂N₄: 274.1430; found: 274.1429.

Example 4.b. 2-[[[N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)]amino]methyl]tetrahydrofuran:

prepared from 4-Chloro-6,7-methylenedioxcinnoline (500 mg, 2.4 mmol); (78% yield); reaction time 2 h; mp 196-198 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 3.30 (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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for C₁₄H₁₅O₃N₃: 273.1130; found: 273.1130.

Example 5.b. 1-[2-[N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)]amino]ethylpyrrolidine: Prepared

from 4-Chloro-6,7-methylenedioxcinnoline (750 mg, 3.5 mmol), 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine (3 ml) and copper powder (300 mg) in 75% yield; reaction time 18 h at 90 °C; mp 215 °C (dec); ¹H NMR (CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 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 for C₁₅H₁₈N₄O₂: 293.1590; found 293.1579.

Example 6.b. 1-[2-[N-(6,7-Methylenedioxcinnolin-4-yl)]amino]ethylpiperidine: Prepared

from 4-Chloro-6,7-methylenedioxcinnoline (1.04 g, 5.0 mmol); (37% yield); reaction time 2h; mp 238-239 °C; ¹H NMR (CD₃OD) δ 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); ¹³C (CD₃OD) δ 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 (CDCl₃); HRMS calcd for C₁₆H₂₀N₄O₂H: 300.1586; found 300.1586.

Examples 7-12

The representative compounds of the invention at Examples 7-12 were prepared using the following general procedure from the intermediates prepared in the correspondingly numbered sub-parts a below.

- 5 A mixture of the requisite 4-amino-6,7-methylenedioxyquinoline *o*-iodobenzamide derivative (1.0 mmol equiv.), Pd(OAc)₂ (0.2 mmol equiv.), P(*o*-tolyl)₃ (0.4 mmol equiv.), and Ag₂CO₃ (2.0 mmol equiv) was heated to reflux in DMF (30 mL per mmol equiv.) with stirring. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with CHCl₃, and filtered through Celite. The siccate was extensively washed with 10% CH₃OH in CHCl₃. The filtrate
10 was concentrated *in vacuo* and the residue chromatographed on silica gel using chloroform:methanol.

- Example 7: 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one.** Prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-(N,N-dimethylaminoethyl)-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide; (41% yield); reaction time 25 min;
15 mp 283-285 °C (dec.); IR (CHCl₃) 1653; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.33 (s, 6H), 3.04 (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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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
20 calcd for C₂₃H₂₃N₃O₅H: 422.1716; found 422.1710.

- Example 8: 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)-1-methylethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one:** Prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[2-(N,N-dimethylamino)-1-methylethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide; (30.4% yield);
25 reaction time 30 min; mp 186-187 °C; IR (KBr) 1649; ¹H NMR (CDCl₃); δ 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for
30 C₂₄H₂₅N₃O₅H: 436.1794; found 436.1863.

Example 9: 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one: Prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[(2-pyrrolidin-1-yl)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide; (36% yield); reaction time 30 min;

mp 255-257 °C (dec.); IR (CHCl₃) 1653; ¹H NMR (CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for C₂₅H₂₅N₃O₅H: 448.1872; found 448.1872.

Example 10: 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one: Prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide; (18% yield); reaction time 25 min; mp 244-246 °C; IR (CHCl₃) 1651; ¹H NMR (CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for C₂₆H₂₈N₄O₅H: 477.2138; found 477.2139.

Example 11: 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[3-(*N,N*-dimethylamino)propyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one: Prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[3-(*N,N*-dimethylamino)propyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide; (45% yield); reaction time 30 min; mp 262-264 °C (dec.); IR (CHCl₃) 1648; ¹H NMR (CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 26.9, 45.3, 49.2, 56.3, 56.4, 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 for C₂₄H₂₅N₃O₅H: 436.1872; found 436.1878.

Example 12: 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-(2-tetrahydrofuranyl)methyl-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one: Prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide; (22% yield); reaction time 30 min; mp 270-273 °C; IR (CHCl₃) 1648; ¹H NMR (CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25.6, 30.3, 54.7, 56.3, 56.4, 68.1, 77.3, 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 for C₂₄H₂₂N₂O₆H 435.1556; found 435.1566.

Examples 7.a-12.a

The intermediate 4-amino-6,7-methylenedioxyquinoline *o*-iodobenzamide derivatives used in Examples 7-12 were prepared using the following general procedure.

A 2.0M solution of oxalyl chloride in CH₂Cl₂ (1.3 equiv.) was added to a solution of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid (1.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (≈ 60 mL per 10 mmol benzoic acid) and the solution stirred at reflux for 3 h. The mixture was allowed to cool and was then concentrated to dryness *in vacuo*. To the residue was added a solution of appropriate 4-amino-6,7-dimethoxyquinoline (1.0 equiv), triethylamine (2 equiv.) in CH₂Cl₂ (≈ 60 mL per 4 mmol aminoquinoline). The reaction mixture was then stirred at reflux under N₂. In the case of those derivatives that have an alkylamine incorporated in their structure, the residue was partitioned between CHCl₃ and 10% NaOH. The aqueous layer was repeatedly separated with CHCl₃. All of the CHCl₃ solutions (initial partition and extracts) were combined and dried (MgSO₄). The aqueous layer was neutralized with 20% NaOH and extracted with CHCl₃, dried (MgSO₄) and evaporated.

15

Example 7.a. *N*-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-*N*-(*N,N*-dimethylaminoethyl)-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide. Prepared from *N'*-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-*N,N*-dimethylethane-1,2-diamine (1.0 g, 3.84 mmol) in 71% yield with a reaction time of 3 h, from the acid chloride prepared using 10 mmol of oxalyl chloride and 4.8 mmol of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid. Compound 7a had: IR (CHCl₃) 1652; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₂₃H₂₄IN₃O₅H: 550.0839; found 550.0823.

25

Example 8.a. *N*-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-*N*-[2-(*N,N*-dimethylamino)-1-methylethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide. Prepared from *N'*-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-*N,N*-dimethylpropane-1,2-diamine (273 mg, 1.0 mol) in 60.4% yield with a reaction time of 12 h, from the acid chloride prepared using 4.8 mmol of oxalyl chloride and 1.2 mmol of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid. Compound 7b had: mp 82-84 °C; IR (KBr) 1648, 3415; HRMS calcd for C₂₄H₂₆IN₃O₅H 564.0917; found 564.0997

30

Example 9.a. *N*-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-*N*-[(2-pyrrolidin-1-yl)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide. Prepared from 1-[2-[*N*-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-

35

yl)]amino]ethylpyrrolidine (285 mg, 1.0 mmol), in 87% yield with a reaction time of 12 h, from the acid chloride prepared using 4 mmol of oxalyl chloride and 1.36 mmol of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid. Compound **7c** had: IR (CHCl₃) 1650; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₂₅H₂₆IN₃O₅H: 576.0995; found 576.1003.

Example 10.a. N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide. Prepared from 1-[2-[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]ethyl-4-methylpiperazine (290 mg, 0.9 mmol) in 50% yield with a reaction time of 12 h, from the acid chloride prepared using 4.0 mmol of oxalyl chloride and 1.8 mmol of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid. Compound **7d** had: IR (CHCl₃) 1649; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for C₂₆H₂₉IN₄O₅H: 605.1261; found 605.1261.

20

Example 11.a. N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[3-(N,N-dimethylamino)propyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide. Prepared from N'-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N,N-dimethylpropane-1,3-diamine (273 mg, 1.0 mmol), in 79% yield with a reaction time of 12 h, from the acid chloride prepared using 4.0 mmol of oxalyl chloride and 1.36 mmol of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid. Compound **7e** had: IR (CHCl₃) 1650; ¹H NMR (CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for C₂₄H₂₆IN₃O₅H: 564.0995; found 564.0990.

30

Example 12.a. N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide. Prepared from 2-[[[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]methyl]tetrahydrofuran (272 mg, 1.0 mol) in 36% yield with a reaction time of 16 h, from the acid chloride prepared using 4.0 mmol of oxalyl chloride and 1.36 mmol of 2-iodo-5,6-

35

dimethoxybenzoic acid. Compound **7g** had: IR (CHCl₃) 1652; HRMS calcd for C₂₄H₂₃N₂O₆IH: 563.0679; found 563.0703.

Examples 7.b-12.b

5 The intermediate 4-amino-6,7-dimethoxyquinoline derivatives used in Examples 7.a-12.a. were prepared using the following general procedure.

4-Chloro-6,7-methylenedioxyquinoline was stirred in refluxing phenol (5.5 mol equiv.) for 2.5 h. The temperature was lowered to 100 °C and the primary amine (1.0 mol equiv.) added with stirring. The reaction was then allowed to stir at 100 °C for several hours, and the phenol
10 removed by Kugelrohr distillation under reduced pressure. In the case of those derivatives that have an alkylamine incorporated in their structure, the residue was partitioned between CHCl₃ and 10% NaOH. The aqueous layer was repeatedly separated with CHCl₃. All of the CHCl₃ solutions (initial partition and extracts) were combined and dried (MgSO₄). Other 4-amino-6,7-methylenedioxyquinoline derivatives were purified by column chromatography.

15

Example 7.b. N'-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N,N-dimethylethane-1,2-diamine was prepared from N,N-dimethylethylenediamine (2.55 g, 29 mmol) in 54% yield with a reaction time of 24h. Compound **6a** had: mp 193-194 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 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),
20 8.40 (d, 1H, J = 5.3); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for C₁₄H₁₇N₃O₂: 260.1399; found 260.1377.

Example 8.b. N'-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N,N-dimethylpropane-1,2-diamine was prepared from 2-methyl-2-(N,N-dimethylamino)ethylamine (2.55 g, 29 mmol) from in
25 30.7% yield with a reaction time of 24 h. Compound **6b** had: mp 71-72 °C; ¹H NMR (CD₃OD); δ 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); ¹³C NMR δ 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 for C₁₅H₁₉N₃O₂H: 273.1484; found 273.1477.

30

Example 9.b. 1-[2-[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]ethylpyrrolidine was prepared from 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine (1.14 g, 10.0 mmol) in 31% yield with a reaction time of 20 h. Compound **6c** had: mp 179-182 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 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,
35 1H), 7.31 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 5.1); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for $C_{16}H_{19}N_3O_2$: 285.1477; found 285.1468.

Example 10.b. 1-[2-[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]ethyl-4-methylpiperazine
 5 was prepared from 2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethylamine (1.43 g, 10.0 mmol) in 20% yield with a reaction time of 24 h. Compound **6d** had: mp 159-161 °C; ^1H NMR ($CDCl_3$) 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, $J = 5.2$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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 for $C_{17}H_{22}N_4O_2$:
 10 314.1743; found 314.1738.

Example 11.b. N'-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N,N-dimethylpropane-1,3-diamine
 was prepared from N,N-dimethyl-1,3-diaminopropane (1.0 g, 10.0 mmol) in 25% yield with a
 reaction time of 20 h. Compound **6e** had: mp 178-181 °C; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.92 (m, 2H),
 15 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, $J = 5.6$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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 for $C_{15}H_{19}N_3O_2$:
 273.1477; found 273.1473.

Example 12.b. 2-[[[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]methyl]tetrahydrofuran
 was prepared from tetrahydrofurfurylamine (1.01 g, 10.0 mmol) in 84% yield with a reaction
 time of 20 h. Compound **6g** had: mp 276-278 °C; ^1H NMR (CD_3OD) 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, $J = 7.1$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24.7, 28.1, 46.6, 67.3, 76.7, 96.5, 97.6,
 25 97.8, 103.1, 112.2, 135.8, 138.6, 148.3, 153.2, 155.1; HRMS calcd for $C_{15}H_{16}N_2O_3$: 272.1161;
 found 272.1172.

The intermediate 4-Chloro-6,7-methylenedioxyquinoline was prepared as follows.

30

Diethyl 3,4-methylenedioxyanilinomethylene malonate. 3,4-Methylenedioxyaniline
 (41.0 g, 0.3 mmol) and diethyl ethoxymethylenemalonate (64.8g, 0.3 mmol) were refluxed in
 benzene for 3.5 hours. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was washed with
 petroleum ether to give 88.3 g as a shiny grey- brown solid, in 96% yield; mp 99.5-101.0 °C
 35 (lit.²²¹ mp 102 °C); ^1H NMR ($CDCl_3$) 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}C NMR (CDCl_3) δ 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.

5 **4-Hydroxy-6,7-methylenedioxy-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester.** Diethyl 3,4-methylenedioxyanilinomethylene malonate (80.0 g, 0.261 mol) was stirred in polyphosphate ester (PPE) (250 g, 0.528 mol) at 120°C with a mechanical stirrer for 2 hours. The reaction mixture was poured into ice water (700mL) and stirred until homogenous. The mixture was then neutralized (pH 8) with ammonium hydroxide, and the precipitate was filtered, washed well
10 with water, and dried to give 54.7 g as a brown solid, in 80% yield; mp 277-278 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 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).

4-Hydroxy-6,7-methylenedioxy-3-quinolinecarboxylic acid. 4-Hydroxy-6,7-methylenedioxy-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester (45.0 g, 0.172 mol) was added to a
15 solution of KOH (16.8 g, 0.258 mol) in ethanol (500 mL) and the mixture was heated to reflux with stirring for 20 hours. The reaction flask was then cooled and ethanol was evaporated under reduced pressure. Then 800 mL of water were added with stirring to fully dissolve the potassium salt, and the solution was filtered to remove any impurities. Concentrated HCl was
20 added to bring the mixture to pH 1, and the free acid was filtered off and dried under vacuum, to give 33.9 g as a beige solid, in 84%; mp >300 °C (lit.²²¹ mp >290 °C); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.27 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.72 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 98.5, 101.8, 103.8, 107.9, 120.8, 137.9, 143.5, 148.1, 153.7, 167.4, 177.4.

25 **6,7-Methylenedioxy-4-quinolone.** A suspension of 4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-3-quinolinecarboxylic acid (30 g, 0.129 mol) in diphenyl ether (320 mL) was heated to reflux with vigorous stirring. The reaction was carefully monitored until it became clear, about 1.5 h, and then immediately removed from heat. By this time all of the starting material had dissolved but a black tarry residue remained. The solution was decanted and cooled, allowing the product to
30 precipitate. This material was filtered and washed with ethyl ether to remove all traces of phenyl ether. A second crop was obtained by vigorously washing the tarry residue with ethanol (16 x 250 mL), filtering and evaporating the ethanol, and rinsing the material with ethyl ether. The total yield was 14.9 g as a pale yellow solid, in 61%; mp 285-289 °C (lit.²²¹ mp 276 °C); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5.95 (d, 1H, $J=7.3$), 6.13 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.77 (d, 1H,

$J=7.3$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 97.5, 102.1, 102.6, 108.7, 119.4, 122.0, 130.8, 138.7, 145.8, 151.7.

4-Chloro-6,7-methylenedioxyquinoline. 6,7-Methylenedioxy-4-quinolone (5.0 g, 26.5 mmol) was boiled in POCl_3 (75 mL) for 45 min and then cooled. Excess phosphoryl chloride was removed under reduced pressure and ice water (100 mL) was added to hydrolyze any residual phosphoryl chloride. The mixture was basified (pH 9) with ammonium hydroxide, and the solid precipitate was filtered. This material was extracted into ethyl ether (8 x 100 mL), and the ether solution was dried (MgSO_4) and evaporated to provide 4.55 g as a white solid, in 83%; mp 127.5-128 °C (lit. mp 129 °C); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.15 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, $J=4.7$), 7.39 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J=4.7$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 99.8, 102.2, 106.1, 119.9, 123.7, 129.8, 141.2, 147.7, 149.1, 151.4.

Examples 13-16

The representative compounds of the invention at Examples 13-16 were prepared by deprotection of the corresponding *tert*-butyldimethylsilyl ethers (13-15) or the corresponding acetal as described below.

Example 13. 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(hydroxy)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one: Prepared from the corresponding *tert*-butyldimethylsilyl ether (Example 13.a.) by treatment with AcOH, THF, H_2O (3:1:1) at room temperature; (84% yield); reaction time 48 h; mp 285-286 °C; IR (KBr); 1653, 3448; ^1H NMR (DMSO- d_6) 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); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 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^+-OH) for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_2$ 377.1137; Found 377.1121.

Example 14. 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one: Prepared from the corresponding *tert*-butyldimethylsilyl ether (Example 14.a.) by treatment by treatment with AcOH, THF, H_2O (3:1:1) at room temperature; (76% yield); reaction time 18 h; mp 235 °C; IR (KBr) 1654; ^1H NMR (CDCl_3) 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 for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{H}$: 439.1506; found 439.1499.

Example 15. 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-N,N-dimethylamino-1-

(hydroxymethyl)ethyl]-5H-dibenzo[c,h]1,6-naphthyridin-6-one: Prepared from the

corresponding *tert*-butyldimethylsilyl ether (Example 15.a.) by treatment with 5N HCl in

isopropanol at room temperature for 30 min; (57% yield); reaction time 30 min; mp 132 °C; IR

5 (KBr) 1647; ¹H NMR (CDCl₃); 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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.

10

Example 16. 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2,3-dihydroxy)propyl]-5H-

dibenzo[c,h]1,6-naphthyridin-6-one: Prepared from the corresponding acetal (Example 16.a.)

by treatment 80% AcOH at reflux for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool, and then

concentrated *in vacuo*. The crude residue was triturated with chloroform (1.5 mL), filtered, and

15 washed with additional chloroform (10 mL), to provide 16.5 mg of pure material, in 60% yield; mp 272-274 °C (dec.); IR (KBr) 1631, 3407; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 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); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) 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 for C₂₂H₂₀N₂O₇H: 425.1350; found 425.1359.

20

Examples 13.a-16.a

The intermediate iodo compounds of Examples 13.b.-16.b. were cyclized using the following general procedure.

25 A mixture of the requisite 4-amino-6,7-methylenedioxyquinoline *o*-iodobenzamide derivative (1.0 mmol equiv.), Pd(OAc)₂ (0.2 mmol equiv.), P(*o*-tolyl)₃ (0.4 mmol equiv.), and Ag₂CO₃ (2.0 mmol equiv) was heated to reflux in DMF (30 mL per mmol equiv.) with stirring. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with CHCl₃, and filtered through Celite. The sicciate was extensively washed with 10% CH₃OH in CHCl₃. The filtrate

30 was concentrated *in vacuo* and the residue chromatographed on silica gel using chloroform:methanol.

Example 13.a. Prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[(2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide (36.4% yield); reaction time

35 30 min; mp 271-273 °C; IR (KBr) 1658; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.00 (s, 6H), 0.68 (s, 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 for $C_{27}H_{33}ISiN_2O_6H$: 637.1153; found 637.1212

- 5 **Example 14.a.** Prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[2-(2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)ethoxy)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide; (75% yield); reaction time 18 h; mp 238 °C (dec.); IR (KBr): 1639; ^1H NMR ($CDCl_3$); 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 for $C_{23}H_{23}N_2O_7H$: 439.1505; found 439.1506.

- Example 15.a.** Prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[1-[(*t*-butyldimethylsilyloxy)-methyl]-N-2-dimethylaminoethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide (95% yield); reaction time 45 min; ^1H NMR ($CDCl_3$); 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, 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-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2,2-dimethyl[1,3]dioxolan-4-yl]methyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one was prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[(2,3-dihydroxy)propyl]-2-iodo-5,6-dimethoxybenzamide (22 % yield); reaction time 45 min; mp 241-244 °C (dec.); IR ($CHCl_3$) 1652; ^1H NMR ($CDCl_3$) 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); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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 for $C_{25}H_{24}N_2O_7H$ 465.1662; found 465.1677. The compound 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2,2-dimethyl[1,3]dioxolan-4-yl]methyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one is also a compound of the invention.

30 **Examples 13.b.-16.b.**

The intermediate 4-amino-6,7-methylenedioxyquinoline *o*-iodobenzamide derivatives used in Examples 13.a.-16.a. were prepared using the following general procedure.

- A 2.0M solution of oxalyl chloride in CH_2Cl_2 (1.3 equiv.) was added to a solution of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid (1.0 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 ($\approx$ 60 mL per 10 mmol benzoic acid) and the solution stirred at reflux for 3 h. The mixture was allowed to cool and was

then concentrated to dryness *in vacuo*. To the residue was added a solution of appropriate 4-amino-6,7-dimethoxyquinoline (1.0 equiv), triethylamine (2 equiv.) in CH₂Cl₂ (≈ 60 mL per 4 mmol aminoquinoline). The reaction mixture was then stirred at reflux under N₂. In the case of those derivatives that have an alkylamine incorporated in their structure, the residue was partitioned between CHCl₃ and 10% NaOH. The aqueous layer was repeatedly separated with CHCl₃. All of the CHCl₃ solutions (initial partition and extracts) were combined and dried (MgSO₄). The aqueous layer was neutralized with 20% NaOH and extracted with CHCl₃, dried (MgSO₄) and evaporated.

10 **Example 13.b.** N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[(2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide. Prepared from 4-[N-[2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)]ethyl]amino-6,7-methylenedioxyquinoline (400 mg, 1.15 mmol) in 51.7% yield with a reaction time of 12 h, from the acid chloride prepared using 5.0 mmol of oxalyl chloride and 1.38 mmol of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid. Compound **8h** had: mp
15 79-80 °C; IR (KBr); 1653 ¹H NMR (CDCl₃); 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 for C₂₇H₃₃ISiN₂O₆H 637.1232; observed 637.1212

20 **Example 14.b.** N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[2-(2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)ethoxy)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide. Prepared from 4-[N-[2-[2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)ethoxy]ethyl]ethyl]amino-6,7-methylenedioxyquinoline (354 mg, 9.0 mmol) in 60% yield with a reaction time of 24 h, from the acid chloride prepared using 4.5 mmol of oxalyl chloride and 1.8 mmol of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid.
25 Compound **8i** had: ¹H NMR (CDCl₃); 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 (three singlets, 3H), 8.52 (d, 1H, *J* = 4.8).

Example 15.b. N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[1-[(*t*-butyldimethylsilyloxy)-methyl]-N-2-dimethylaminoethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide. Prepared from 4-[N-4-[2-(N,N-dimethylamino)-1-[(*t*-butyldimethylsilyloxy)methyl]-ethyl]amino-6,7-methylenedioxyquinoline (0.48 mg, 1.2 mol) in 55% yield with a reaction time of 18 h, from the acid chloride prepared using 5.9 mmol of oxalyl chloride and 2.4 mmol of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid. Compound **8j** had: IR (CHCl₃) 1656; ¹H NMR (CDCl₃) [unresolved atropisomers in a an apparent 57:43 ratio at r.t.] major atropisomer δ 0.01 (s, 6H), 0.84 (s, 9H),
35

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, $J = 4.4$); minor atropisomer 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, $J = 5.2$).

Example 16.b. N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[(2,3-dihydroxy)propyl]-2-iodo-5,6-dimethoxybenzamide. Prepared from 4-[N-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)methyl]amino-6,7-methylenedioxyquinoline (290 mg, 0.9 mmol) in 47% yield with a reaction time of 12 h, from the acid chloride prepared using 30 mmol of oxalyl chloride and 13 mmol of 2-iodo-5,6-dimethoxybenzoic acid. The acid chloride was added as a methylene chloride solution to a solution of **7k** in 125 mL of DME containing triethylamine (3.04 g 30.1 mmol). Compound **8k** had: IR (CHCl₃) 1653; ¹H NMR (CDCl₃) 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, $J = 4.8$); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₂₅H₂₅N₂O₇IH: 593.0785; found 593.0802.

Examples 13.c.-15.c.

The intermediate alcohols from Examples 13.d. – 15.d. were converted to their corresponding silyl ethers using the following general procedure.

A mixture of the 4-amino-6,7-methylenedioxyquinoline derivative (1.0 mmole equiv.), imidazole (1.1 mmol equiv.) and *t*-butyldimethylsilyl chloride (1.2 mmol equiv.) in DMF (15 mL per mmol equiv) was stirred at room temperature for 6 h. DMF was removed *in vacuo*, water was added to residue, and solid was filtered and dried.

Example 13.c. 4-[N-[2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)]ethyl]amino-6,7-methylenedioxyquinoline. Prepared from N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)ethanolamine in 48.7% yield; mp 215-216 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 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, $J = 4.8$).

Example 14.c. 4-[N-[2-[2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)ethoxy]ethyl]ethyl]amino-6,7-methylenedioxyquinoline. Prepared from 2-[2-[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]ethoxyethanol in 39% yield (overall yield from **5**); ¹H NMR (CDCl₃) 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, $J = 6.4$).

Example 15.c. 4-[N-4-[2-(N,N-dimethylamino)-1-[(*t*-butyldimethylsilyloxy)methyl]-ethyl]amino-6,7-methylenedioxyquinoline. Prepared from 2-[[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]-3-(N,N-dimethylamino)propanol in 25% yield (overall yield from 5); ^1H NMR (CDCl_3) [unresolved atropisomers in a an apparent 57:43 ratio at r.t.] major atropisomer 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 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J = 6.4$); minor atropisomer 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, $J = 6.4$)

Example 16.c. 4-[N-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)methyl]amino-6,7-methylenedioxyquinoline. A mixture of 3-[[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]-1,2-propandiol (500 mg, 1.9 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (5 mg, 0.02 mg) in DMF (20 mL) and 2,2-dimethoxypropane (5 mL), was heated to 80 °C and stirred at this temperature for 18 h. To the cooled solution was added 1 mL of pyridine and the solvent evaporated *in vacuo*. The crude material was chromatographed in 96:4 chloroform-methanol to give 466 mg of the acetone, in 81% yield; mp 219-221 °C; ^1H NMR (CD_3OD) 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, $J = 7.2$); ^{13}C NMR (CD_3OD) 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 for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: 302.1267; found 302.1267.

Examples 13.d-16.d.

The intermediate 4-amino-6,7-dimethoxyquinoline derivatives used in Examples 13.c-16.c. were prepared using the following general procedure.

4-Chloro-6,7-methylenedioxyquinoline was stirred in refluxing phenol (5.5 mol equiv.) for 2.5 h. The temperature was lowered to 100 °C and the primary amine (1.0 mol equiv.) added with stirring. The reaction was then allowed to stir at 100 °C for several hours, and the phenol removed by Kugelrohr distillation under reduced pressure. In the case of those derivatives that have an alkylamine incorporated in their structure, the residue was partitioned between CHCl_3 and 10% NaOH. The aqueous layer was repeatedly separated with CHCl_3 . All of the CHCl_3 solutions (initial partition and extracts) were combined and dried (MgSO_4). Other 4-amino-6,7-methylenedioxyquinoline derivatives were purified by column chromatography.

Example 13.d. N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)ethanolamine was prepared from ethanolamine (0.6 g, 10 mmol) from in 53.9% yield with a reaction time of 24 h: mp 233-234 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆); δ 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); ¹³C NMR (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 for C₁₂H₁₂N₂O₃H: 232.0848; found 232.0881.

Example 14.d. 2-[2-[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]ethoxyethanol was prepared from 2-[2-(hydroxyethyl)ethoxy]ethylamine (0.76 g, 7.2 mmol) with a reaction time of 18 h. The compound was converted directly to its *t*-butyldimethylsilyloxy derivative in Example 14.c. above.

Example 15.d. 2-[[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]-3-(N,N-dimethylamino)propanol was prepared from 1-(hydroxymethyl)-2-(N,N-dimethylethylenediamine (1.13 g, 9.6 mmol) with a reaction time of 48 h. The compound was converted directly to its *t*-butyldimethylsilyloxy derivative in Example 15.c. above.

Example 16.d. 3-[[N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)]amino]-1,2-propanediol was prepared from 3-amino-1,2-propanediol (1.32 g, 14.5 mmol) in 34% yield with a reaction time of 24 h: mp 213-217 °C (dec.); ¹H NMR (CD₃OD) δ 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); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 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 for C₉H₇N₃O₂: 262.0954; found 262.0954.

Example 17: 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5,6-dihydro-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridine (4a):

To a solution of 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one (160 mg, 0.38 mmol) in THF (650 mL) was added LiAlH₄ (75 mg, 2.0 mmol), and the mixture was stirred under nitrogen at reflux. After 2 h, an additional 2.0mmol of LiAlH₄ was again added. The reaction was refluxed for an additional 3h, then allowed to cool to room temperature. The reaction was quenched by the sequential addition of water (5 drops), 10% NaOH (5 drops), and water (5 drops). The mixture was filtered through Celite and evaporated, and the crude mixture was chromatographed on silica in 98:2 chloroform-methanol, to give 132 mg of the reduced product, in 85 % yield; mp 271-273 °C (dec.); ¹H

NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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, 150.2; HRMS calcd for C₂₃H₂₅N₃O₄: 407.1845; found 407.1848.

Example 18: 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)-1-methylethyl]-5,6-dihydro-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridine. The title compound was prepared as follows. 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)-1-methylethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one (80 mg, 0.18 mmol; Example 7) in THF (150 mL) was added to LiAlH₄ (50 mg, 1.3 mmol), and the mixture was stirred under nitrogen at reflux for 4h.. The reaction was quenched by the sequential addition of water (5 drops), 10% NaOH (5 drops), and water (5 drops). The mixture was filtered through Celite and evaporated, and the crude mixture was chromatographed on silica in 1.0 % methanol in chloroform to give 35 mg of the reduced product, in 45.4 % yield; mp 153-154 °C; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₂₄H₂₇N₃O₄H 422.2002; found 422.2081.

Example 19: 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one.

A mixture of N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide (577 mg, 1.0 mmol), Pd(OAc)₂ (45, 0.2 mmol), P(*o*-tolyl)₃ (122 mg, 0.4 mmol), and silver carbonate (550 mg, 2.0 mmol) was heated to reflux in DMF (30 mL) and stirred under nitrogen for 30 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with chloroform and filtered through a bed of Celite. The filter was washed well with 90:10 chloroform-methanol. Then the solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was chromatographed on silica gel using 99:1 chloroform-methanol to give the cyclized compound (250 mg) as a white solid, in 56% yield; mp 221-223 °C (dec.); IR (CHCl₃) 3029, 3009, 2971, 2939, 2910, 1648, 1611, 1570, 1523, 1497, 1467, 1386, 1310, 1267, 1248, 1217, 1213, 1166, 1040; ¹H NMR (CDCl₃) 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), 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 for C₂₅H₂₇O₅N₃H: 450.2030; found: 450.2032.

5 a. **4-[[2-(Diethylamino)ethyl]amino]-6,7-methylenedioxyquinoline.** 4-Chloro-6,7-methylenedioxyquinoline. (1.0 g, 4.83 mmol) was stirred in boiling phenol for 2.5 hours. Then the mixture was cooled to 140 °C and N,N-diethylethylenediamine (1.16 g, 10.0 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at this temperature for 18 hours, and then phenol was removed on the Kugelrohr. The crude residue was partitioned between dilute HCl (100 mL) and chloroform (100 mL), and the organic phase was extracted with dilute HCl (100 mL). The combined aqueous phases were washed with chloroform (100 mL) and then basified with 30% NaOH, extracted into chloroform (3 x 100 mL), dried (MgSO₄) and evaporated to give 793 mg as a white solid, in 58% yield; mp 201-202 °C; IR (CHCl₃) 3364, 2967, 2936, 2907, 2875, 1620, 1546, 1466, 1295, 1222, 1218, 1210, 1152, 1041; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for C₁₆H₂₁O₂N₃: 287.1634; found: 287.1631.

20 b. **N-(6,7-Methylenedioxyquinolin-4-yl)-N-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-2-iodo-4,5-dimethoxybenzamide.** Oxalyl chloride (1.12 g, 8.8 mmol) was added to a solution of 2-Iodo-4,5-dimethoxybenzoic acid (820 mg, 2.6 mmol; see above) in anhydrous methylene chloride (40 mL) and the stirred mixture was refluxed for 4 hours. The mixture was then concentrated to dryness under reduced pressure. The acid chloride was dissolved in 40 mL of methylene chloride and added to a solution of 4-[[2-(Diethylamino)ethyl]amino]-6,7-methylenedioxyquinoline (640 mg, 2.2 mmol), and triethylamine (2.2g, 22 mmol) in methylene chloride (50 mL) and the resulting mixture was stirred at reflux under nitrogen for 2 hours. The reaction mix was cooled and washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (3 x 75 mL), and extracted into dilute HCl (4 x 100 mL). The aqueous extract was then neutralized with 30% NaOH and extracted with CHCl₃ (4 x 100 mL), washed with brine (100mL), dried (MgSO₄) and evaporated, yielding 1.1 g as a sticky semisolid glue, in 86% yield; ¹H NMR (CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 for $C_{25}H_{28}O_5N_3IH$: 578.1153; found: 578.1153.

The intermediate 4-Chloro-6,7-methylenedioxyquinoline was prepared as described
5 above.

The intermediate 2-Iodo-4,5-dimethoxybenzoic acid was prepared as follows.

c. **2-Iodo-4,5-dimethoxybenzoic acid.** A mixture of 2-amino-4,5-dimethoxybenzoic acid
10 (10.0 g, 50mmol) in water (100 mL) and concentrated H_2SO_4 (14 mL) was cooled to 5 °C and a solution of $NaNO_2$ (3.5 g) in water (12.5 mL) was added in a dropwise fashion while maintaining the temperature between 0-5 °C. Following the addition the mixture was stirred at this temperature for an additional 30 minutes. Then a solution of KI (13.0 g, 78.3 mmol) in water (20.5 mL) and concentrated H_2SO_4 (4.4 mL) was rapidly added and the flask was
15 transferred to an oil bath that had been preheated to 105 °C. The mixture was stirred for 30 minutes following the onset of reflux. The flask was then cooled and extracted into chloroform (3 x 300 mL), washed with water (3 x 200 mL), dilute HCl (200 mL), and brine (200 mL), then the solvent was dried (Na_2SO_4) and evaporated, and the residue was chromatographed in chloroform to give 13.1 g as a white solid, in 84% yield; mp 162.0-163.5 °C (lit. mp 159-160
20 °C); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.65 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 856.1, 56.4, 85.8, 114.8, 124.3, 124.5, 148.8, 152.7, 170.5.

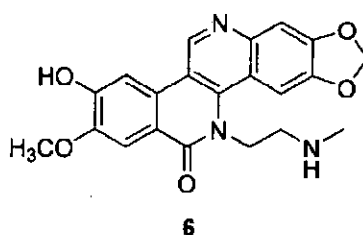
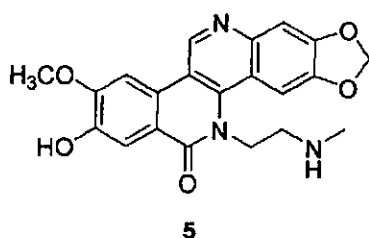
Example 20: Using procedures similar to those described above, the compound 2,3-dimethoxy-
25 8,9-methylenedioxy-11-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-11*H*-5,6,11-triazachrysen-12-one was also prepared.

Example 21: Using procedures similar to those described above, the following compounds of the invention were also prepared: 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-(2-piperidinoethyl)-5*H*-
30 dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-formylmethyl-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; and 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(*N*-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one.

Example 22: The in vitro and in vivo activity of compound 2 and two of its metabolites (compound 5 and compound 6) were explored and compared with the activity of camptothecin Top1 inhibitors. In vitro in mouse, rat, dog, and human, compound 2 exhibited high metabolic stability, plasma binding of 88-93% and exhibited concentration dependent partitioning into red blood cells. In vivo, compound 2 had a large volume of distribution and low-to-moderate clearance in mouse, rat and dog. In nude mice, the $t_{1/2}$ for compound 2 was 3.6 h (po), 10.4 h (ip) and 5.1h (iv) and longer in tumor-bearing mice. In human HCT-116 colon ca, HT-29 colon ca and NCI-H460 NSCLC cells the concentration response for compound 2, compound 5 and compound 6 were the same. Upon 72 hour exposure of the cells to compound 2, compound 5 and compound 6 the IC₅₀ concentrations were 0.5-0.65 nM and the IC₉₀ concentrations were 1.8-2 nM. To further evaluate the antitumor activity of compound 2, as compared to several approved anticancer agents, the compound was tested in six xenograft models: LOX-IMVI melanoma, DLD-1 and HCT-15 colon, MDA-MB-231 breast, NCI-H292 and NCI-H1299 lung ca. Compound 2 was also compared against two of its metabolites, compound 5 and compound 6, in the HCT-116 colon ca resulting in comparable activity with compound 5. Compound 2 was administered intravenously on a QODx3 schedule for 2 cycles. The tumor growth delay, TGD, (T-C) and increase in lifespan, ILS, (T/C) for each study are listed in the table below.

Treatments	Dose (mg/kg/day)	Route/Schedule	TGD (T-C)	ILS (T/C)	Tumor Line
Compound 2	1	IV/QODx3 for 2 cycles	2 days	1.1x	LOX-IMVI
Compound 2	2	IV/QODx3 for 2 cycles	25 days	2.8x	
Dacarbazine	90	IP/QDx5	14 days	2.0x	
Compound 2	4	IV/QODx3 for 2 cycles	8 days	1.2x	DLD-1
CPT-11	60	IV/Q4Dx3	5 days	1.1x	
Compound 2	1	IV/QODx3 for 2 cycles	14 days	1.3x	HCT-15
Compound 2	2	IV/QODx3 for 2 cycles	35 days	1.8x	
CPT-11	60	IV/Q4Dx3	28 days	1.7x	
Compound 2	1	IV/QODx3 for 2 cycles	21 days	1.7x	MDA-MB-231
Compound 2	1.36	IV/QODx3 for 2 cycles	>47 days	>2.3x	
Compound 2	1.7	IV/QODx3 for 2 cycles	35 days	2.0x	
Docetaxel	20	IV/QODx3	>47 days	>2.3x	
Compound 2	1	IV/QODx3 for 2 cycles	18 days	1.5x	NCI-H292
Compound 2	1.36	IV/QODx3 for 2 cycles	21 days	1.6x	
Compound 2	1.7	IV/QODx3 for 2 cycles	21 days	1.6x	
Docetaxel	20	IV/QODx3	39 days	2.1x	
Compound 2	1	IV/QODx3 for 2 cycles	20 days	1.7x	NCI-H1299
Compound 2	1.36	IV/QODx3 for 2 cycles	24 days	1.8x	
Compound 2	1.7	IV/QODx3 for 2 cycles	34 days	2.1x	
Docetaxel	20	IV/QODx3	17 days	1.6x	
Compound 5	4	IV/QODx3 for 2 cycles	25 days	1.8x	HCT-116
Compound 5	6	IV/QODx3 for 2 cycles	28 days	1.9x	
Compound 5	8	IV/QODx3 for 2 cycles	32 days	2.0x	
Compound 2	1.7	IV/QODx3 for 2 cycles	28 days	1.9x	

All of the compound 2 dosages were well tolerated resulting in a maximum body weight loss of $\leq 20\%$, except for the high dosages in the HCT-15 and NCI-H292 in which there was a maximum body weight loss of 25.7 and 20.9%, respectively.



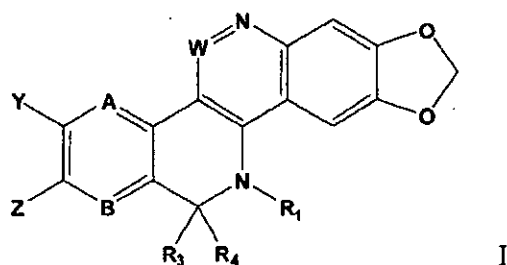
5

All publications, patents, and patent documents are incorporated by reference herein, as though individually incorporated by reference. The invention has been described with reference to various specific and preferred embodiments and techniques. However, it should be understood that many variations and modifications may be made while remaining within the spirit and scope of the invention.

10

What is claimed is:

1. The use of a compound of formula I:



I

wherein:

A and B are independently N or CH;

W is N or CH;

R₃ and R₄ are each independently H, (C₁-C₆)alkyl, or substituted (C₁-C₆)alkyl, or R₃ and R₄ together are =O, =S, =NH or =N-R₂;

Y and Z are independently hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, substituted (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkanoyloxy, substituted (C₁-C₆)alkanoyloxy, -O-P(=O)(OH)₂, or -O-C(=O)NR_cR_d; or Y and Z together with the ring carbon atoms to which they are attached form an alkylenedioxy ring with from 5 to 7 ring atoms;

R₁ is a -(C₁-C₆)alkyl substituted with one or more solubilizing groups R₂;

R₂ is (C₁-C₆)alkyl or substituted (C₁-C₆)alkyl; and

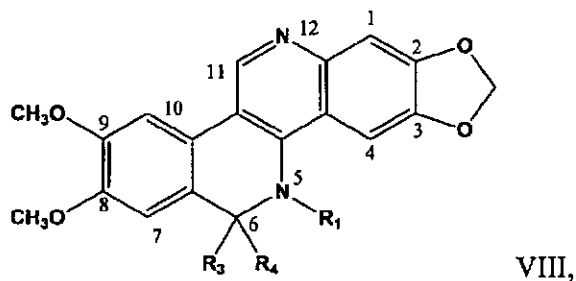
R_c and R_d are each independently (C₁-C₆)alkyl or substituted (C₁-C₆)alkyl; or R_c and R_d together with the nitrogen to which they are attached form a N'-{(C₁-C₆)alkyl}piperazino, pyrrolidino, or piperidino ring, which ring can optionally be substituted with one or more aryl, heteroaryl, or heterocycle;

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;

for the manufacture of a medicament for treating colon cancer or multiple myeloma in a mammal.

2. The use of claim 1 wherein A is CH.
3. The use of any one of claims 1-2 wherein B is CH.
4. The use of any of claims 1-3 wherein Y is -OCH₃.

5. The use of any of claims 1-4 wherein Z is OCH₃.
6. The use of any of claims 1-5 wherein R₁ is a (C1-C6)alkyl substituted with one or more NR_aR_b groups.
7. The use of any of claims 1-6 wherein R₃ and R₄ together are =O.
8. The use of any of claims 1-7 wherein W is CH.
9. The use of claim 1 wherein the compound is 11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-{2-(dimethylamino)ethyl}-5,6,11-triazachrysen-12-one, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
10. The use of claim 1 wherein the compound of formula I is a compound of formula VIII:



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

11. The use of claim 1 wherein the compound of formula I is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

12. The use of claim 1 wherein the compound of formula I is:

11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(dimethylamino)ethyl]-5,6,11-triazachrysen-12-one (E);

2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[(2-diethylamino)ethyl]-11*H*-5,6,11-triaza-
5 chrysen-12-one;

2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[(2-dimethylamino)-1-methylethyl]-11*H*-5,6,11-triaza-chrysen-12-one;

2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-(2-tetrahydrofuran-1-yl)methyl-11*H*-5,6,11-triazachrysen-12-one;

10 2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-11*H*-5,6,11-triaza-chrysen-12-one;

2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-11*H*-5,6,11-triaza-chrysen-12-one;

8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]-5*H*-
15 dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(*N,N*-dimethylamino)-1-methylethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

20 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[3-(*N,N*-dimethylamino)propyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one);

8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-(2-tetrahydrofuran-1-yl)methyl-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(hydroxy)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

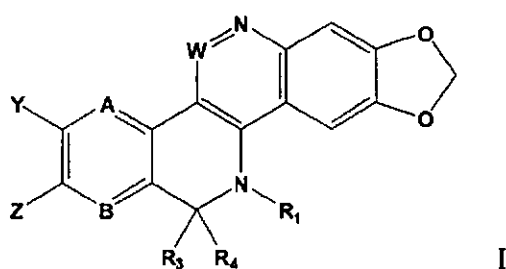
30 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-*N,N*-dimethylamino-1-(hydroxymethyl)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2,3-dihydroxy)propyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]-5,6-dihydro-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridine;

- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)-1-methylcetyl]-5,6-dihydro-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridine;
- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 5 2,3-dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-11*H*-5,6,11-triazachrysen-12-one;
- 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-(2-piperidinoethyl)-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)ethyl]-5*H*-
- 10 dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-formylmethyl-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or
- 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 15 or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
13. The use of any one of claims 1-12 wherein the cancer is colon cancer.
14. The use of any one of claims 1-12 wherein the cancer is multiple myeloma.
15. The use of claim 1, 13, or 14 wherein the compound is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
16. The use of claim 1, 13, or 14 wherein the compound is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one.
17. The use of claim 1, 13, or 14 wherein the compound is a citrate salt of 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one.
18. A compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof as described in any one of claims 1-12 and 15-17 for use in the prophylactic or therapeutic treatment of colon cancer or multiple myeloma.

19. A pharmaceutical composition for the treatment of cancer comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I:



wherein:

A and B are independently N or CH;

W is N or CH;

R₃ and R₄ are each independently H, (C₁-C₆)alkyl, or substituted (C₁-C₆)alkyl, or R₃ and R₄ together are =O, =S, =NH or =N-R₂;

Y and Z are independently hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, substituted (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkanoyloxy, substituted (C₁-C₆) alkanoyloxy, -O-P(=O)(OH)₂, or -O-C(=O)NR_cR_d; or Y and Z together with the ring carbon atoms to which they are attached form an alkylenedioxy ring with from 5 to 7 ring atoms;

R₁ is a -(C₁-C₆)alkyl substituted with one or more solubilizing groups R₂;

R₂ is (C₁-C₆)alkyl or substituted (C₁-C₆)alkyl; and

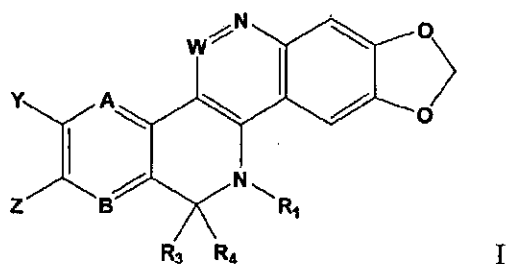
R_c and R_d are each independently (C₁-C₆) alkyl or substituted (C₁-C₆) alkyl; or R_c and R_d together with the nitrogen to which they are attached form a N'-{(C₁-C₆)alkyl}piperazino, pyrrolidino, or piperidino ring, which ring can optionally be substituted with one or more aryl, heteroaryl, or heterocycle;

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof; and

a pharmaceutically acceptable excipient.

20. The pharmaceutical composition of claim 19 wherein the compound of formula I is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5H-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

21. The pharmaceutical composition of any one of claims 19-20 wherein the cancer is colon cancer.
22. The pharmaceutical composition of any one of claims 19-20 wherein the cancer is multiple myeloma.
23. The pharmaceutical composition of any one of claims 19-20 wherein the cancer is non-small cell lung cancer (NSCLC), melanoma, NCI-H292 lung cancer, renal cancer, H1299 lung cancer, colorectal cancer, cervical cancer, or breast cancer.
24. The pharmaceutical composition of any one of claims 19-23 wherein the compound is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
25. The pharmaceutical composition of any one of claims 19-23 wherein the compound is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one.
26. The pharmaceutical composition any one of claims 19-23 wherein the compound is a citrate salt of 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one.
27. The use of a compound of formula I:



wherein:

A and B are independently N or CH;

W is N or CH;

R_3 and R_4 are each independently H, (C₁-C₆)alkyl, or substituted (C₁-C₆)alkyl, or R_3 and R_4 together are =O, =S, =NH or =N- R_2 ;

Y and Z are independently hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, substituted (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkanoyloxy, substituted (C₁-C₆)alkanoyloxy, -O-P(=O)(OH)₂, or -O-C(=O)NR_cR_d; or Y and Z together with the ring carbon atoms to which they are attached form an alkylenedioxy ring with from 5 to 7 ring atoms;

R_1 is a -(C₁-C₆)alkyl substituted with one or more solubilizing groups R_z ;

R_2 is (C₁-C₆)alkyl or substituted (C₁-C₆)alkyl; and

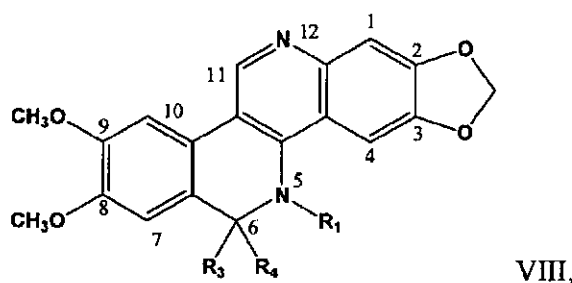
R_c and R_d are each independently (C₁-C₆)alkyl or substituted (C₁-C₆)alkyl; or R_c and R_d together with the nitrogen to which they are attached form a N'-{(C₁-C₆)alkyl}piperazino, pyrrolidino, or piperidino ring, which ring can optionally be substituted with one or more aryl, heteroaryl, or heterocycle;

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;

for the manufacture of a medicament for the treating non-small cell lung cancer, melanoma, lung cancer, renal cancer, colorectal cancer, cervical cancer, or breast cancer in a mammal.

28. The use of claim 27 wherein A is CH.
29. The use of any one of claims 27-28 wherein B is CH.
30. The use of any of claims 27-29 wherein Y is -OCH₃.
31. The use of any of claims 27-30 wherein Z is OCH₃.
32. The use of any of claims 27-31 wherein R_1 is a (C₁-C₆)alkyl substituted with one or more NR_aR_b groups.
33. The use of any of claims 27-32 wherein R_3 and R_4 together are =O.
34. The use of any of claims 27-33 wherein W is CH.
35. The use of claim 27 wherein the compound is 11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-{2-(dimethylamino)ethyl}-5,6,11-triazachrysen-12-one, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

36. The use of claim 27 wherein the compound of formula I is a compound of formula VIII:



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

37. The use of claim 27 wherein the compound of formula I is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

38. The use of claim 27 wherein the compound of formula I is:

11,12-dihydro-2,3-dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(dimethylamino)ethyl]-5,6,11-triazachrysen-12-one (E);

2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[(2-diethylamino)ethyl]-11*H*-5,6,11-triaza-
5 chrysen-12-one;

2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[(2-dimethylamino)-1-methylethyl]-11*H*-5,6,11-triaza-chrysen-12-one;

2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-(2-tetrahydrofuran-1-yl)methyl-11*H*-5,6,11-triazachrysen-12-one;

10 2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-11*H*-5,6,11-triaza-chrysen-12-one;

2,3-Dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-11*H*-5,6,11-triaza-chrysen-12-one;

8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5*H*-
15 dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

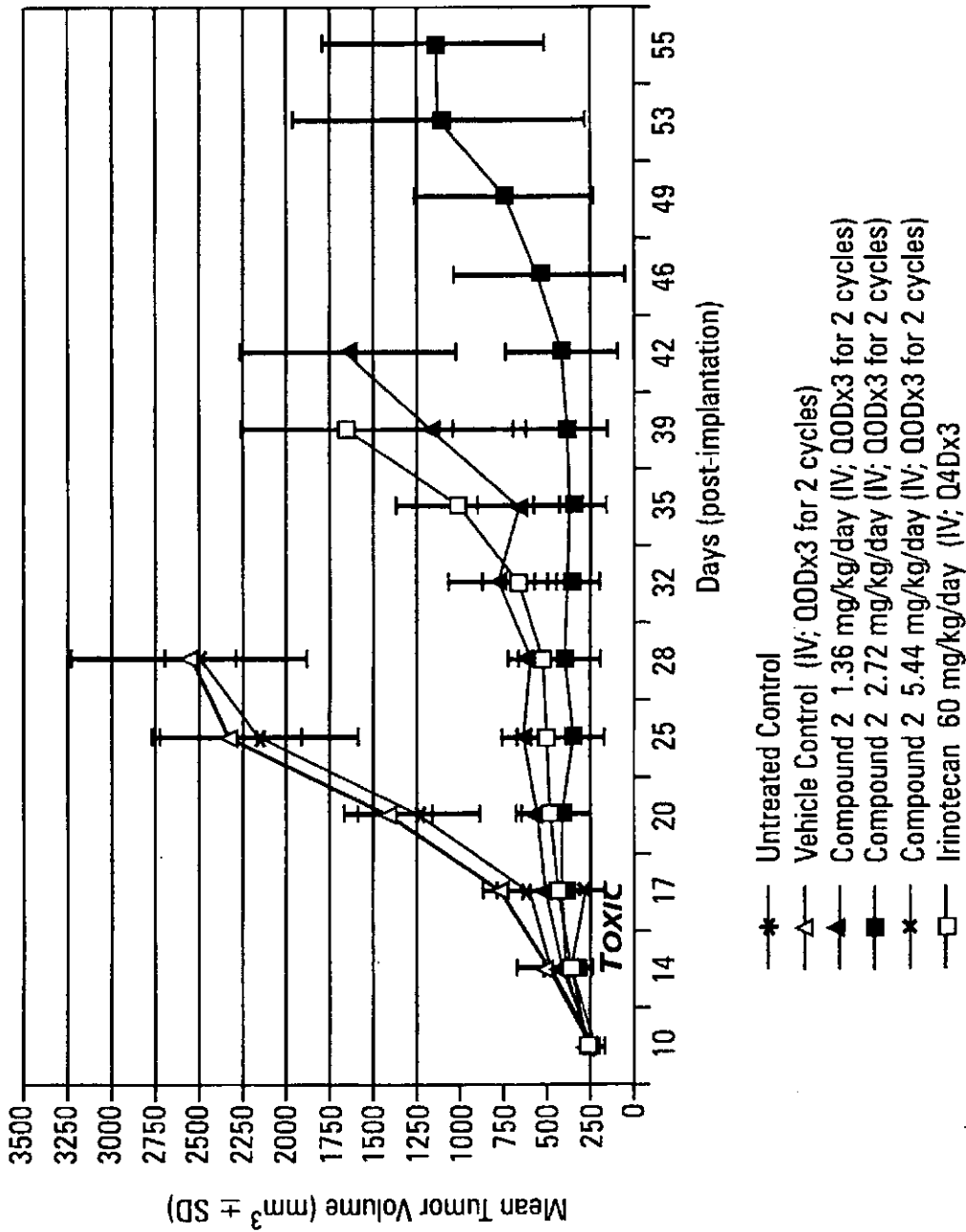
8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)-1-methylethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;

- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 5 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[3-(*N,N*-dimethylamino)propyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one);
- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-(2-tetrahydrofuran-1-yl)methyl-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(hydroxy)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-
- 10 naphthyridin-6-one;
- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-*N,N*-dimethylamino-1-(hydroxymethyl)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 15 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2,3-dihydroxy)propyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]-5,6-dihydro-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridine;
- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(*N,N*-dimethylamino)-1-methylethyl]-5,6-
- 20 dihydro-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridine;
- 8,9-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(*N,N*-diethylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 2,3-dimethoxy-8,9-methylenedioxy-11-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-11*H*-5,6,11-triazachrysen-12-one;
- 25 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-(2-piperidinoethyl)-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-formylmethyl-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-
- 30 one; or
- 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(*N*-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one;
- or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

39. The use of any one of claims 27-38 wherein the cancer is non-small cell lung cancer, melanoma, lung cancer, or renal cancer.
40. The use of any one of claims 27-38 wherein the cancer is colorectal cancer, cervical cancer, or breast cancer.
41. The use of claim 27, 39, or 40 wherein the compound is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
42. The use of claim 27, 39, or 40 wherein the compound is 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one.
43. The use of claim 27, 39, or 40 wherein the compound is a citrate salt of 8,9-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-[2-(N-methylamino)ethyl]-5*H*-dibenzo[*c,h*]1,6-naphthyridin-6-one.
44. A compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof as described in any one of claims 27-38 and 41-43 for use in the prophylactic or therapeutic treatment of non-small cell lung cancer, melanoma, lung cancer, renal cancer, colorectal cancer, cervical cancer, or breast cancer.

45

Fig. 1



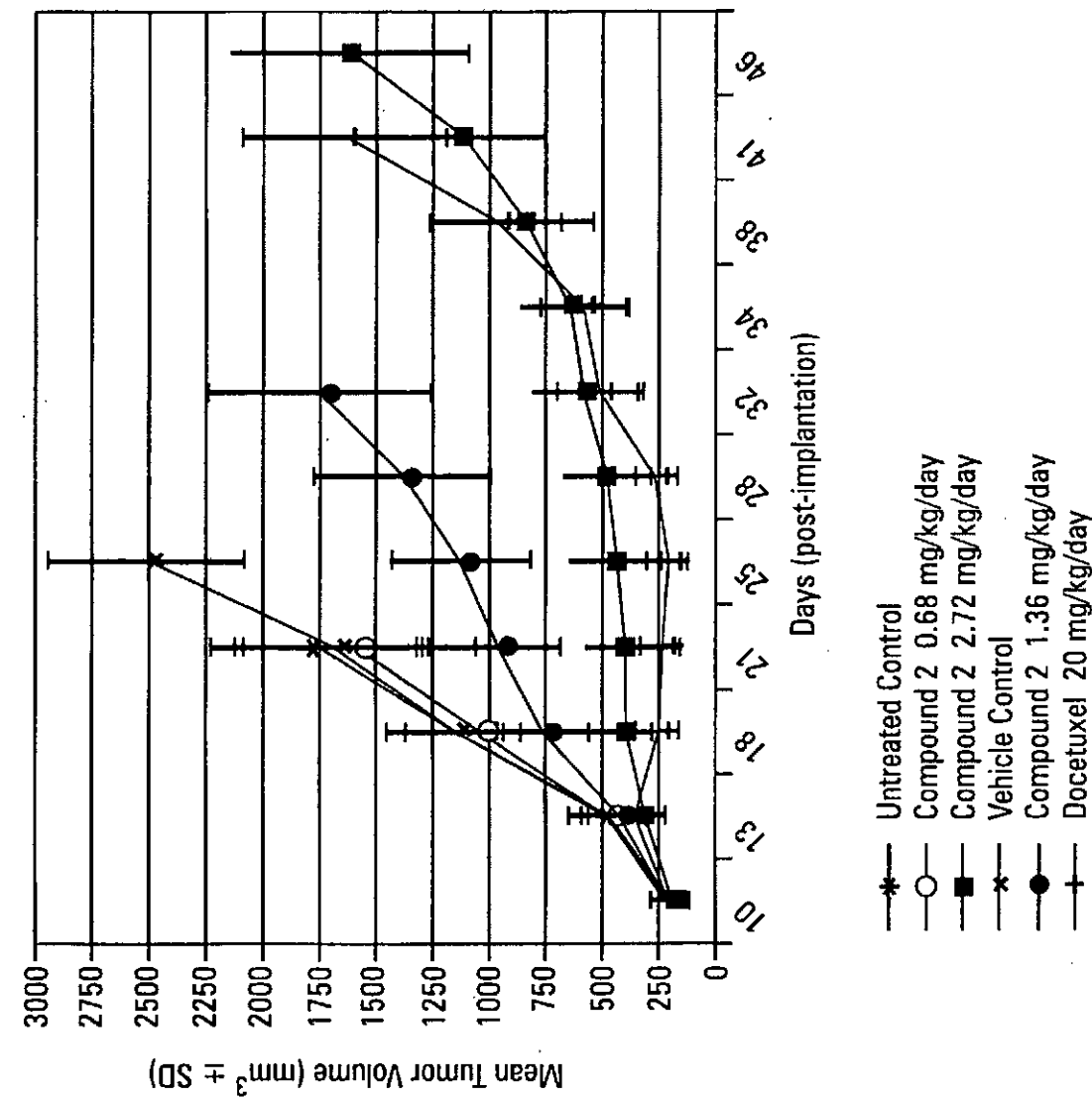


Fig. 2

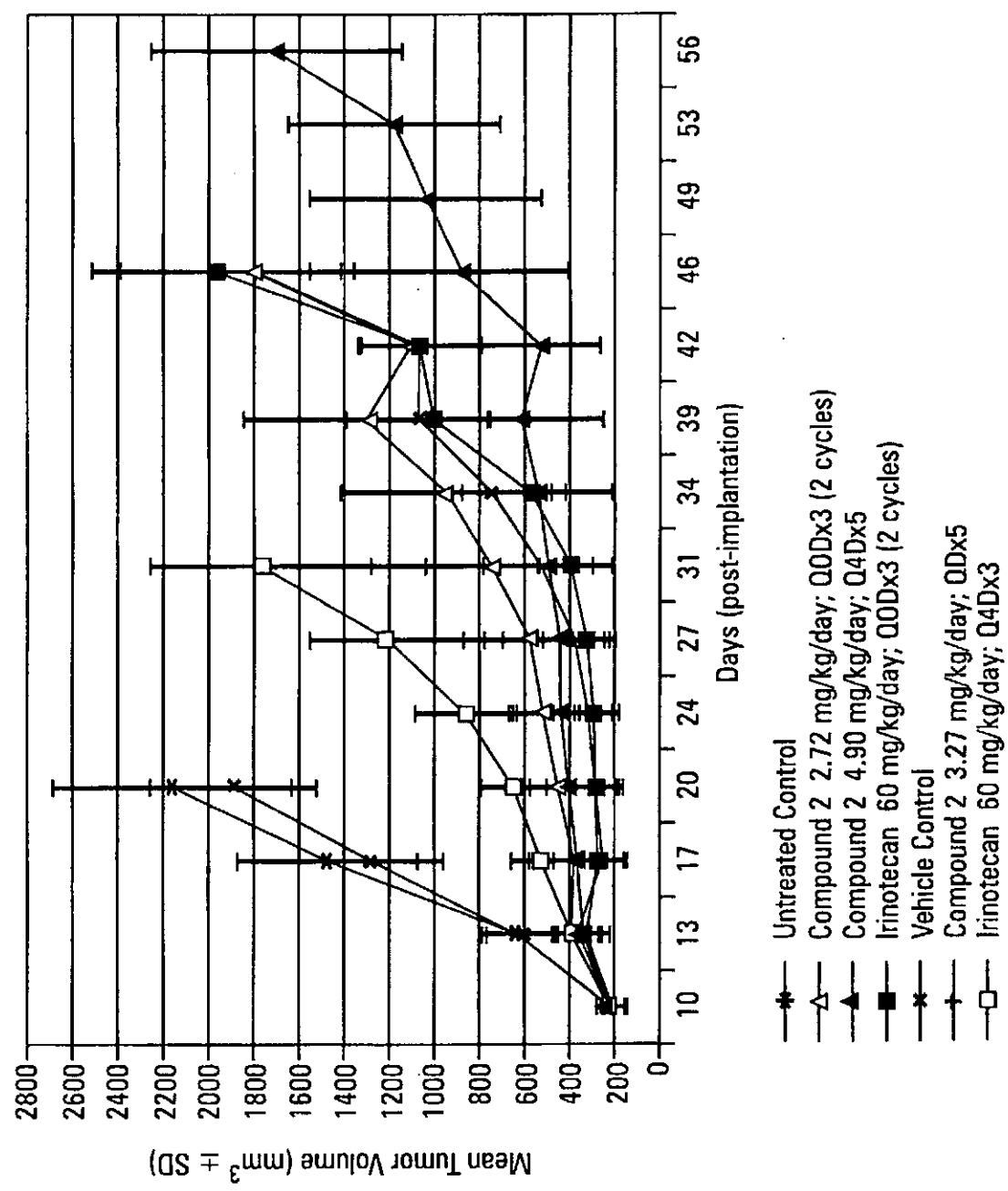


Fig. 3

Fig. 4

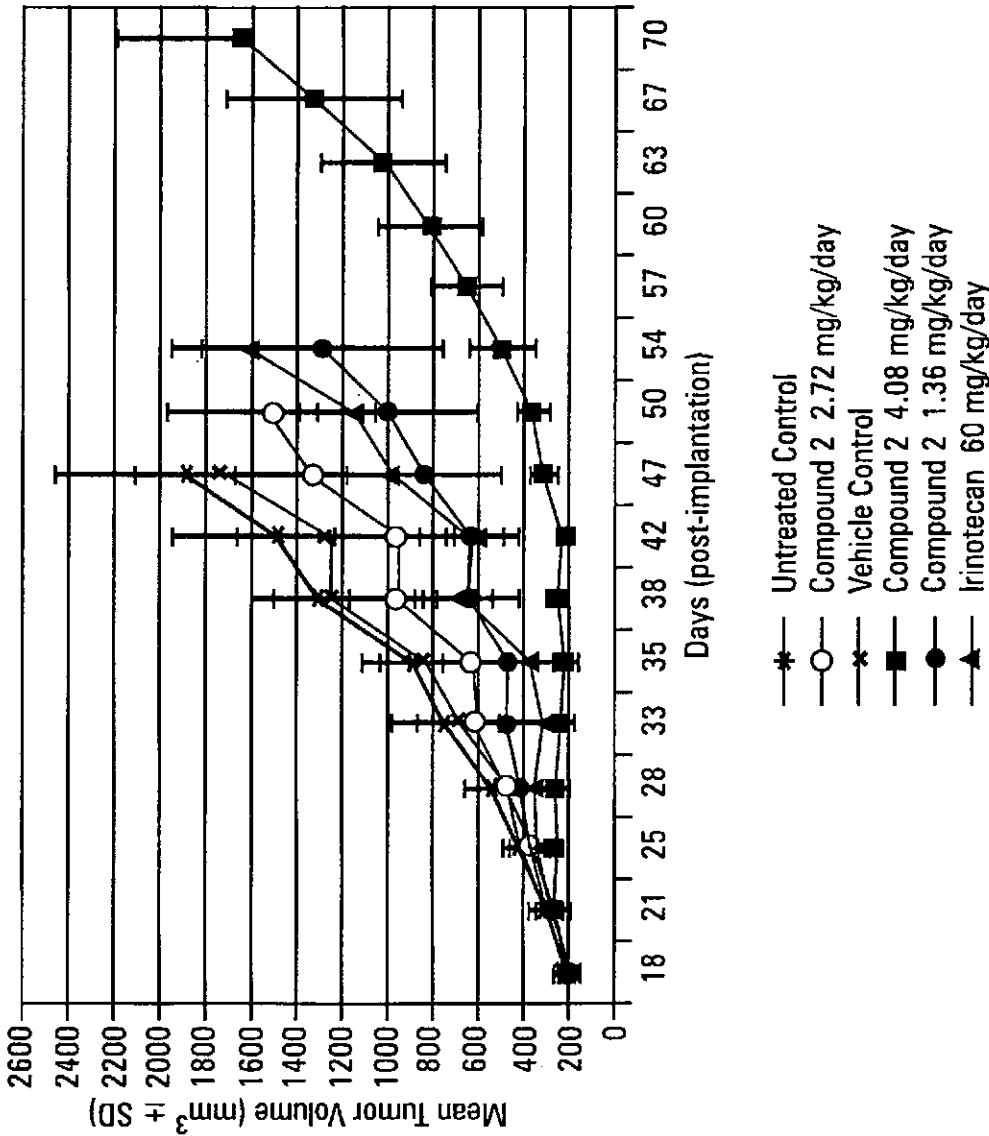
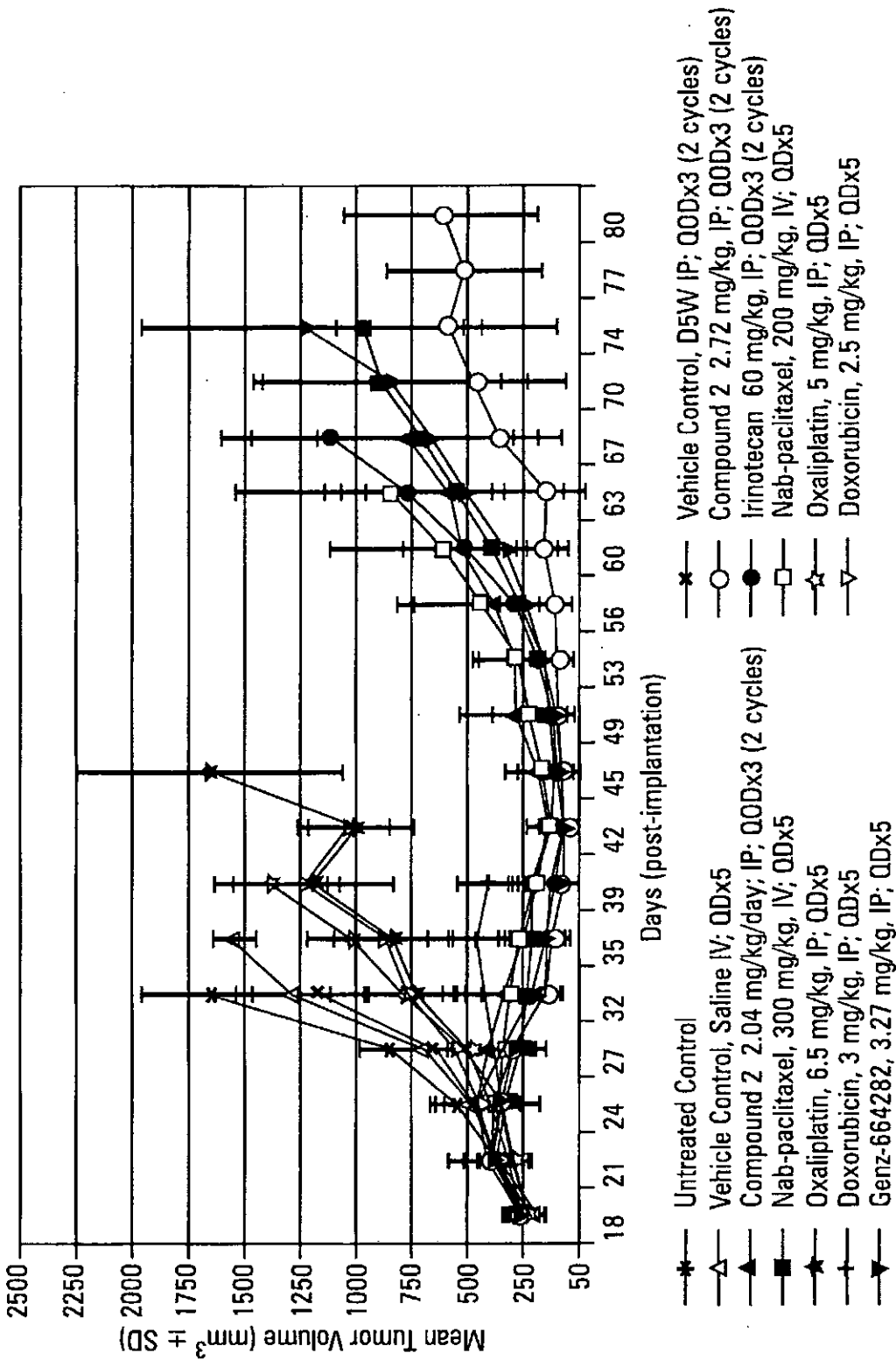
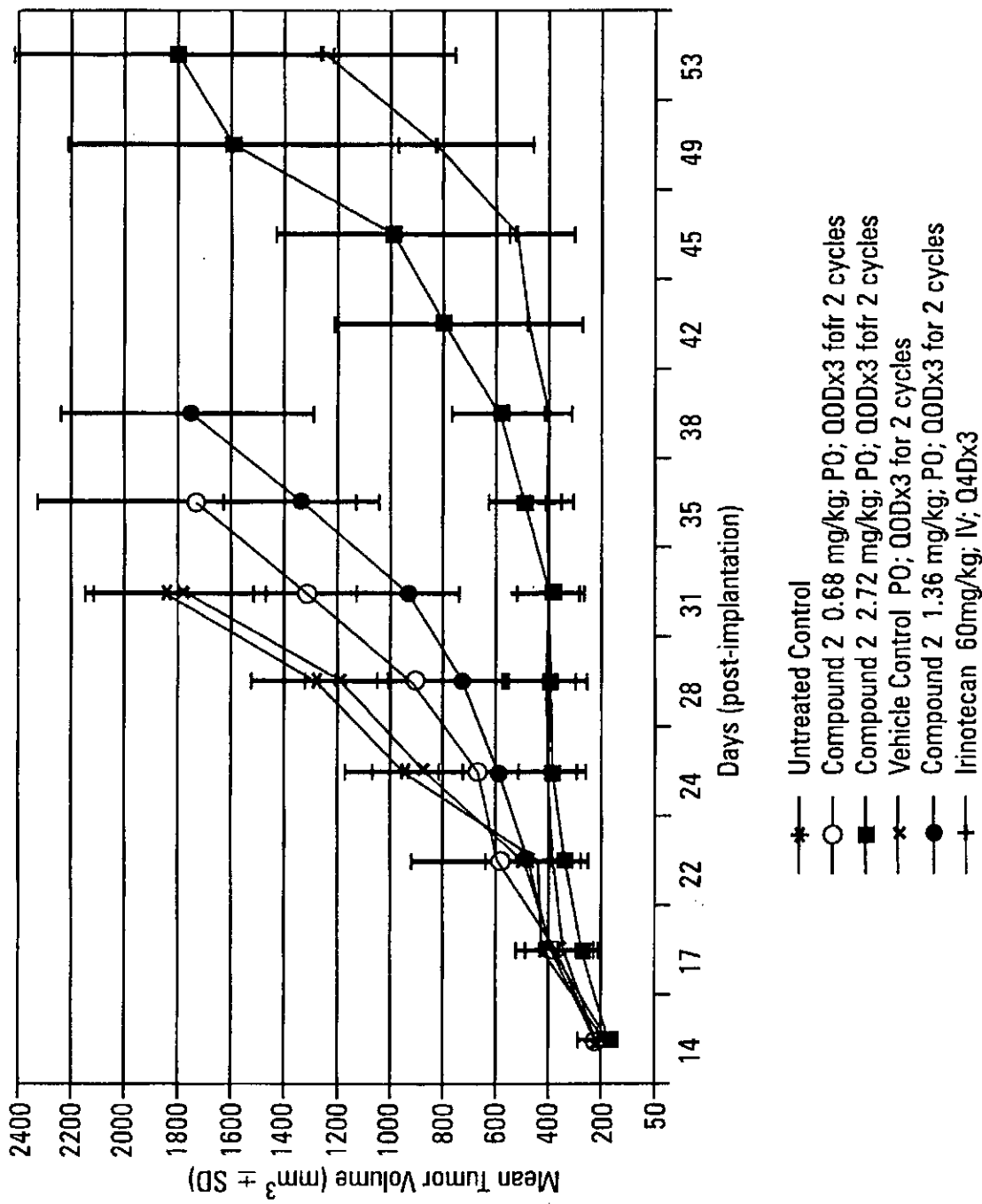


Fig. 6





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/022625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4375 A61K31/4985 A61K31/5025 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/041660 A2 (UNIV RUTGERS [US]; LAVOIE EDMOND J [US]; RUCHELMAN ALEXANDER L [US]; L) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document page 24, lines 24-29	1-44
X	KURTZBERG LESLIE S ET AL: "Bone marrow and tumor cell colony-forming units and human tumor xenograft efficacy of noncamptothecin and camptothecin topoisomerase I inhibitors." MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS OCT 2008 LNKD- PUBMED:18852125, vol. 7, no. 10, October 2008 (2008-10), pages 3212-3222, XP002577539 ISSN: 1535-7163 the whole document figure 1	1-8, 10-14, 18-23, 27-34, 36-40, 44

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 2010

Date of mailing of the international search report

23/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Collura, Alessandra

99

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/022625

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RUCHELMAN ALEXANDER L ET AL: "5-(2-aminoethyl)dibenzo[c,h][1,6]naphthyr idin-6-ones: variation of n-alkyl substituents modulates sensitivity to efflux transporters associated with multidrug resistance." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 10 FEB 2005 LNKD- PUBMED:15689163, vol. 48, no. 3, 10 February 2005 (2005-02-10), pages 792-804, XP002577540 ISSN: 0022-2623 table 1; compounds 6a, 5f the whole document -----	19, 20, 23-34, 36-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/022625

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03041660	A2	22-05-2003	
		AT 456952 T	15-02-2010
		AU 2002363658 B2	11-09-2008
		CA 2467774 A1	22-05-2003
		EP 1465625 A2	13-10-2004
		JP 2005511617 T	28-04-2005
		KR 20050044491 A	12-05-2005
		MX PA04004606 A	10-09-2004
		US 2006052381 A1	09-03-2006
		US 2009239871 A1	24-09-2009
		US 2005009824 A1	13-01-2005

MÉTODOS PARA TRATAR EL CÁNCER

5

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.

10

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

15 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

20 clasificada como Tipo II α y Tipo II β . 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.

25

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

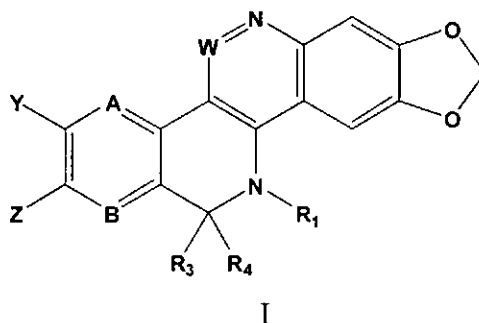
30 topoisomerasas I. La camptotecina y sus análogos estructuralmente relacionados están entre los venenos más profundamente estudiados de las topoisomerasas I. Los Bi- y terbenzimidazoles (Chen et al., Cáncer Res. 1993, 53, 1332- 1335; Sun et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 3638- 3644; Kim et al., J. Med. 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
5 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.

10 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
15 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
20 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.

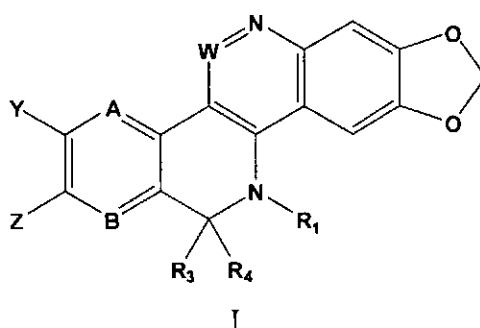
Por ende hay una necesidad por inhibidores de la Topoisomerasa I que no estén basados en camptotecina que sean terapéuticamente efectivos contra el cáncer.

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]- 5*H*- dibenzo[*c,h*] 1,6- naftiridina- 6- ona; 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dietilamino)etilo]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- 10 naftiridina- 6- ona; y 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etilo]- 5*H*- 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;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, (C₁- C₆)alquilo, o (C₁- C₆)alquilo sustituidos, o R₃ y R₄ juntos son =O, =S, =NH ó =N- R₂;

Y y Z son independientemente hidroxilo, (C₁- C₆) alcoxilo, (C₁- C₆) alcoxilo sustituido, (C₁- C₆) alcanoiloxilo, (C₁- C₆) alcanoiloxilo sustituido, - O- P(=O)(OH)₂, u -O- C(=O) NR_cR_d; 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.

R₁ es un - (C₁- C₆) alquilo sustituido con uno o más grupos solubilizantes;

R₂ es (C₁- C₆) alquilo o (C₁- C₆) alquilo sustituido; y

R_c y R_d son independientemente cada uno (C₁- C₆) alquilo o (C₁- C₆) alquilo sustituido; o R_c y R_d juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo N'- {(C₁- C₆) 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 6 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.

“(C₁- C₆)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.

25 “(C₁- C₆)alquilo sustituido” es un grupo alquilo de la fórmula (C₁- C₆)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 C₁- C₆ alquilo) y/o en el que el grupo alquilo es sustituido por 1 a 5 substituyentes independientemente seleccionados entre (C₁- C₆) alcóxicarbonilo (por ejemplo - CO₂Me), ciano, halo, hidroxilo, oxo (=O), carboxi (COOH), ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, nitro, y - NR^aR^b, en donde R^a y R^b pueden ser los mismos o diferentes y son escogidos entre

30

hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico. Los grupos alquilo (C₁- C₆) 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 (C₁- C₆) sustituidos específicos son grupos alquilos (C₁- C₆) 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 (C₁- C₆) sustituidos son grupos (C₁- C₆) alquilo sustituidos con uno o más anillos heterocíclicos que contienen oxígeno unidos por carbono. Ejemplos específicos de tales anillos heterocíclicos oxigenados son, por ejemplo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4- dioxanilo, y grupos similares.

“(C₁- C₆) alcoxilo” se refiere a grupos de la fórmula (C₁- C₆) alquilo- O- , donde (C₁- C₆) 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 (C₁- C₆)” se refiere a un grupo alquilo- O- sustituido en el que el alquilo (C₁- C₆) substituido es tal cual se definió anteriormente. El alcoxilo sustituido (C₁- C₆) está ejemplificado por grupos tales como O- CH₂CH₂- NR_aR_b, O- CH₂CH₂- CHR_aR_b, u O- CH₂- CHOH- CH₂- OH, y grupos similares. Los grupos específicos alcoxilo (C₁- C₆) sustituidos son (C₁- C₆) 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, peperidino, morfolino, o tiomorfolino. Otros grupos específicos de alcoxilo (C₁- C₆) sustituidos son grupos alcoxilo (C₁- C₆) sustituidos con uno o más anillos heterocíclicos que contienen oxígeno unidos por carbono. Ejemplos específicos de anillos substituyentes heterocíclicos oxigenados son, por ejemplo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4- dioxanilo, y grupos similares. Ejemplos específicos de tales anillos heterocíclicos son, por ejemplo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4- dioxanilo, y grupos similares.

“(C₁- C₆) 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 (C₁- C₆) 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 C₁- C₆ alquilo) y/o donde el grupo alquilo es sustituido por 1 a 5 substituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, (C₁- C₆) alcoxicarbonilo (por ejemplo - CO₂ Me), ciano, halo, hidroxilo, oxo (=O), carboxi (COOH), ariloxi, heteroariloxi, heterociclooxi, nitro, y - NR^aR^b, en donde R^a y R^b 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 (C₁- C₆) sustituido está ejemplificado por grupos tales como -O- C(=O)CH₂- NR_aR_b, y O- C(=O)- CHOH- CH₂- OH. Grupos específicos de alcanoiloxilo (C₁- C₆) 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, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4- dioxano, 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, (C₁- C₄) 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 (NR_x , donde 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- tetrahidrofuraniloxi.

"Arilalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula arilo- (C_1 - C_6)alquilo- , donde arilo y (C_1 - C_6) alquilo son tal cual se definen en la presente.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula heteroarilo- (C_1 - C_6) alquilo - , donde heteroarilo y (C_1 - C_6) alquilo son tal cual se definen en la presente.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula heterociclo- (C_1 - C_6) alquilo - , donde heterociclo y (C_1 - 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 ($COOH$), arilo, heteroarilo, heterociclo, 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 sustituyentes 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, sustituyentes, 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 sustituyentes.

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 W es N.

Otro valor específico para w es HN.

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_2CH_2OH .

Otro valor específico para Y es - OCH₂CH₂OCH₂CH₃.

Otro valor específico para Y es - O- CH₂- CHOH- CH₂- OH.

Otro valor específico para Y es - O- CH₂CH₂- NR_aR_b donde R_a y R_b son hidrógeno o (C₁- C₆) alquilo.

- 5 Otro valor específico para Y es - O- CH₂CH₂- NR_aR_b donde R_a y R_b 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)CH₂- NR_aR_b.

Otro valor específico para Y es - O- C(=O)- CHOH- CH₂- OH.

- 10 Otro valor específico para Y es (C₁- C₆) alquilo sustituido con uno o más anillos de tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, o 1,4- dioxanilo.

Otro valor específico para Y es - O- C(=O)CH₂- NR_aR_b.

Un valor específico para Z es OH.

Otro valor específico para Z es (C₁- C₆) alcoxi.

- 15 Otro valor específico para Z es OCH₃.

Otro valor específico para Z es (C₁- C₆) alcoxi sustituido.

Otro valor específico para Z es - OCH₂CH₂OH.

Otro valor específico para Z es - OCH₂CH₂OCH₂CH₃.

Otro valor específico para Z es - O- CH₂- CHOH- CH₂- OH.

- 20 Otro valor específico para Z es - O- CH₂CH₂- NR_aR_b donde R_a y R_b son hidrógeno o (C₁- C₆) alquilo.

Otro valor específico para Z es - O- CH₂CH₂- NR_aR_b donde R_a y R_b juntos con el nitrógeno al cual estos están unidos forman un anillo piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o tiomorfolino.

- 25 Otro valor específico para Z es - O- C(=O)- CHOH- CH₂- OH.

Otro valor específico para Z es (C₁- C₆) alquilo sustituido con uno o más anillos de tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, o 1,4- dioxanilo.

Otro valor específico para Z es - O- C(=O)CH₂- NR_aR_b.

Un valor específico para R₃ and R₄ is H.

- 30 Otro valor específico para R₃ y R₄ juntos es =O.

Otro valor específico para R₃ y R₄ juntos es = S.

Otro valor específico para R₃ y R₄ juntos es = NH.

Otro valor específico para R₃ y R₄ juntos es = N- R₂

Otro valor específico para R₃ y R₄ juntos es = N- R₂ donde R₂ es (C₁- C₆) alquilo.

Otro valor específico para R₃ y R₄ juntos es = N- R₂ donde R₂ es (C₁- C₆)alquilo

5 sustituido.

Otro valor específico para R₃ es H y R₄ es (C₁- C₆)alquilo

Otro valor específico para R₃ es H y R₄ es (C₁- C₆)alquilo sustituido.

Otro valor específico para R₃ es (C₁- C₆)alquilo y R₄ es (C₁- C₆)alquilo sustituido.

Otro valor específico para R₃ y R₄ es (C₁- C₆)alquilo sustituido.

10 Un valor específico para R₁ es 2- hidroxietilo.

Otro valor específico para R₁ es 2- aminoetilo.

Otro valor específico para R₁ es 2- (N,N'- dimetilamino)etilo.

Otro valor específico para R₁ es 2- (N,N'- dietilamino)etilo.

Otro valor específico para R₁ es 2- (N,N'- dietanolamino)etilo de la fórmula -CH₂- CH₂-

15 N(-CH₂- CH₂- OH)₂.

Otro valor específico para R₁ o R₂ es un (C₁- C₆)alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, mercapto, carboxi, amino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, o 1,4- dioxano.

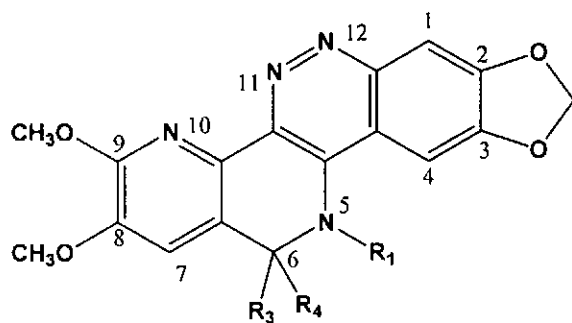
20 Otro valor específico para R₁ o R₂ es un (C₁- C₆)alquilo con 2 a 4 átomos de carbono y sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, mercapto, carboxi, amino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, o 1,4 dioxano.

Otro valor específico para R₁ o R₂ es - CH₂CH₂- NR_aR_b donde R_a y R_b son hidrógeno o (C₁- C₆) alquilo.

25 Otro valor específico para R₁ o R₂ es - CH₂CH₂- NR_aR_b donde R_a y R_b juntos con el nitrógeno al cual estos están unidos forman un piperazino, pirrolidino, piperidino, morfolino, o anillo de tiomorfolino.

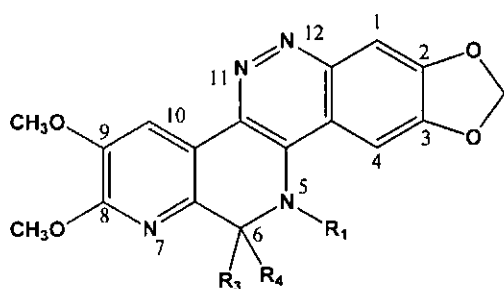
30 Un compuesto específico de la fórmula (I) es el compuesto 11,12- dihidro- 2,3- dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- [2- (dimetilamino)etilo]- 5,6,11- triazacriseno- 12- ona, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

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



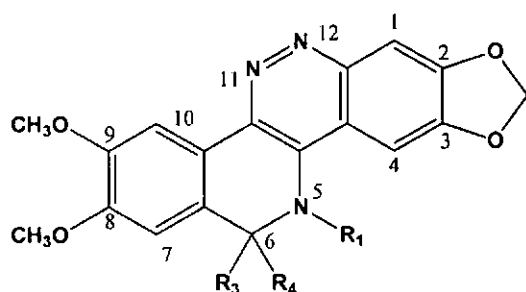
II.

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



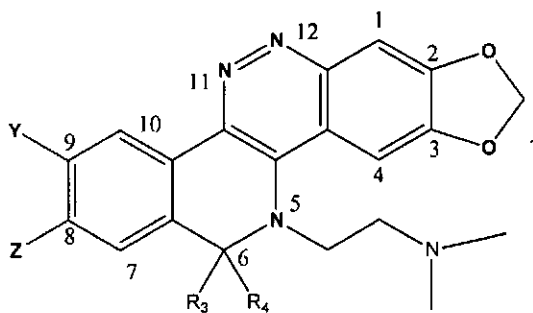
III.

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



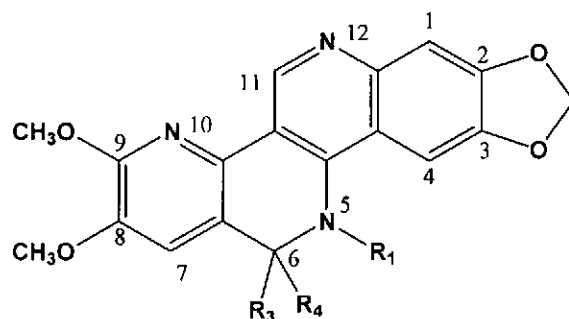
IV.

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



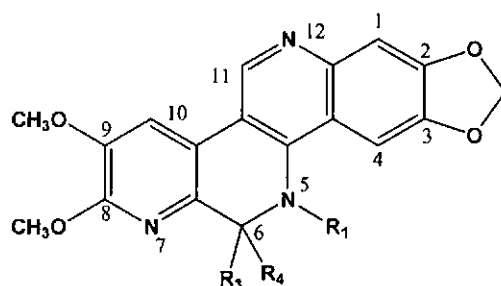
V.

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



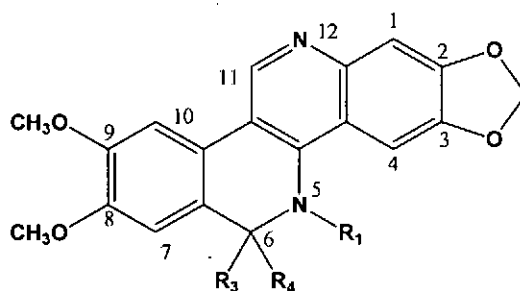
VI.

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



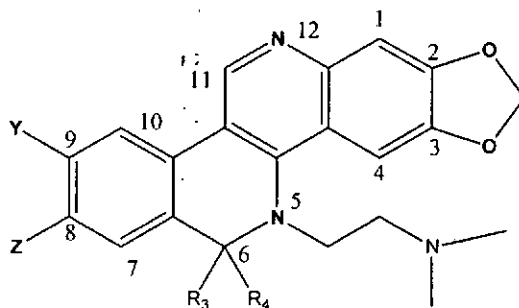
VII.

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, α -
25 cetoglutarato, y α - glicerofosfato. Sales inorgánicas adecuadas además pueden ser formadas, las cuales incluyen las sales de hidrocloreuro, sulfato, nitrato, bicarbonato, y carbonato.

30 Sales 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 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 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.

15 Por ende, los presentes compuestos pueden ser sistémicamente administrados, por 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
20 compuesto activo puede ser combinado con uno o más excipientes y utilizado en la forma de 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
25 aproximadamente de una forma de dosificación por unidad dada. La cantidad de compuesto 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;
30 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.

5 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
10 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
15 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.

20 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
25 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
30 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 fórmulaciones, 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 μ M aproximadamente, preferiblemente, entre 1 y 50 μ M, y de manera más preferible, entre 2 y 30 μ 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

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 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 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 ₅₀	TGI	LC ₅₀
RPMI- 8226	1.00 x 10 ⁻⁸	1.00 x 10 ⁻⁴	1.00 x 10 ⁻⁴
HT29	1.30 x 10 ⁻⁸	3.21 x 10 ⁻⁶	1.46 x 10 ⁻⁵
HCT- 116	1.00 x 10 ⁻⁸		

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

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.

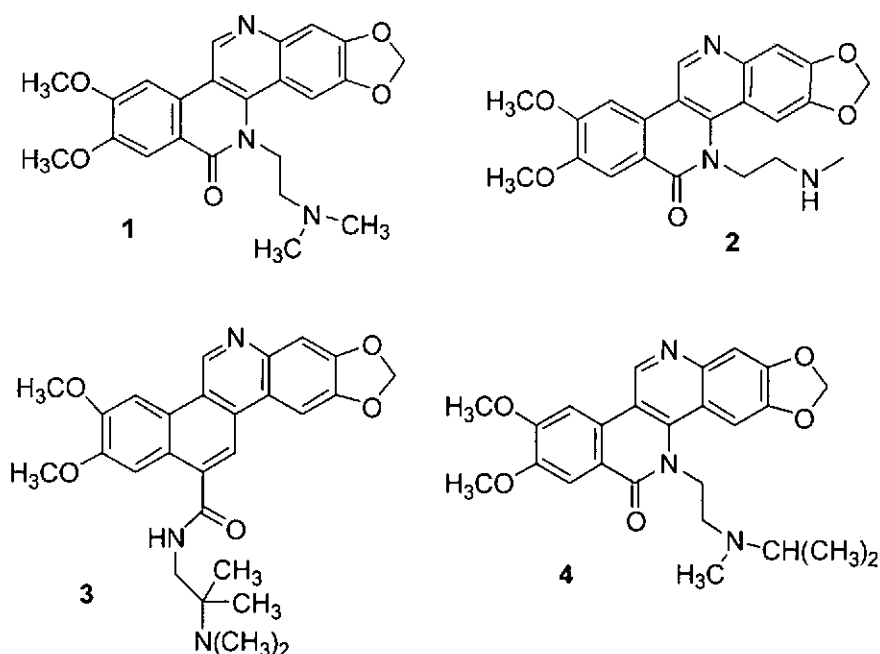
Para experimentos, células tumorales humanas (1×10^3) fueron sembradas en placas de 6 pozos en medio suplementado con 5% o 10% de suero fetal bovino. Los compuestos fueron evaluados en concentraciones por encima del rango entre 0.01 y 100 nanomolar en intervalos semilogarítmicos abarcando 5 intervalos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

5 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
10 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 prefórmula (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
15 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.

20 Los valores IC_{50} y IC_{90} 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
25 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.



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 50% y 90% de las células fueron fácilmente conseguidas. Los valores IC₅₀ y IC₉₀ y los intervalos de confianza superior e inferior de 95% para los seis compuestos son presentados en concentraciones nanomolares a continuación.

10

Valores IC₅₀ nM (Intervalos de Confianza Superior e Inferior del 95%)

Compuesto	MDA- MB- 231 Carcinoma de Seno Humano	HCT116 Carcinoma de Célon Humano	HT29 Carcinoma de Célon Humano	RPMI- 8226 Mieloma Múltiple 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 - 1.1)	2.9 (2.2 - 3.9)	12.7 (10.7 - 15.5)

Valores IC₅₀ nM (Intervalos de Confianza Superior e Inferior de 95%)

Compuesto	NCI- H460 Carcinoma Pulmonar Humano no de Células Pequeñas	KB3- 1 HeLa Carcinoma Cervical Humano	KBH5.0 BCRP+ KB3- 1 Sublínea	KB- VI MDR1+ KB3- 1 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 IC₉₀ nM (Intervalos de Confianza Superior e Inferior de 95%)

Compuesto	MDA- MB- 231 Carcinoma de Seno Humano	HCT116 Carcinoma de Cólon Humano	HT29 Carcinoma de Cólon Humano	RPMI- 8226 Mieloma Múltiple 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)
1	1.2 (0.7 - 1.7)	5.6 (4.2 - 7.0)	4.3 (3.4 - 5.1)	5.8 (4.5 - 7.0)
3	0.9 (0.5 - 1.4)	1.7 (1.1 - 2.2)	1.5 (1.2 - 2.0)	2.5 (2.2 - 3.0)

4	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 IC₉₀ nM (Intervalos de Confianza Superior e Inferior de 95%)

Compound	NCI- H460 Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas	KB3- 1 HeLa Carcinoma Cervical Humano	KBH5.0 BCRP+ KB3- 1 Sublínea	KB- V1 MDR1+ KB3- 1 Sublínea
2	5.0 (2.5 - 7.0)	7.7 (6.0 - 9.1)	3.0 (2.0 - 6.0)	8.3 (6.0 - 10.1)
1	6.2 (2.9 - 9.1)	5.2 (3.2 - 7.2)	5.8 (3.5 - 8.0)	5.7 (3.2 - 7.2)
3	3.0 (2.1 - 4.0)	2.8 (2.2 - 4.3)	2.3 (1.2 - 3.2)	2.8 (2.0 - 5.0)
4	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:

- 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. 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.

- 5 **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 mm³ de tamaño (11 días luego de la implantación), los animales fueron emparejados en grupos de 10 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/m²) 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.

- 20 **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 25 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 30 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% = 39.2%) 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 mm³ de tamaño (10 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 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/m²) 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
- 10 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.

- 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.

- 20 **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
- 25 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
- 30 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 mm³ 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/m²/día) una cada día de por medio por 3 dosis horario cada semana por 2 semanas; 3.27 mg/kg/día (9.8 mg/m²/día) una cada día por 5 dosis horario; o 4.90 mg/kg/día (14.7 mg/m²/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.

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. 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 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 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.

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).

5

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
10 cólon humano HT- 29. 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
15 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 (mutantes) (nu/nu) fueron implantados
20 subcutáneamente en la región axilar mediante trocar con fragmentos de tumores de cólon humano 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 mm³ de tamaño (18 días luego de la implantación), los animales fueron emparejados en grupos de tratamiento y
25 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
30 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/m²/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 mm³ 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/m²day) 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/m²/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 mm³. El volumen medio del tumor de estos 3 animales fue 1583 mm³.

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 mm³. El volumen medio del tumor de estos 3 animales fue 1722 mm³.

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 Xenoinferto 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 napaclitaxel 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 mm³ 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 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/m²/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 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.

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 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 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 mm³ 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.

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.

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.

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.

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 Cólono Humano HCT- 116

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.

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.

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 mm³ 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/m²/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 mm³) 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 IC₅₀ fue de 3.4 nM y el valor de concentración de IC₉₀ 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*

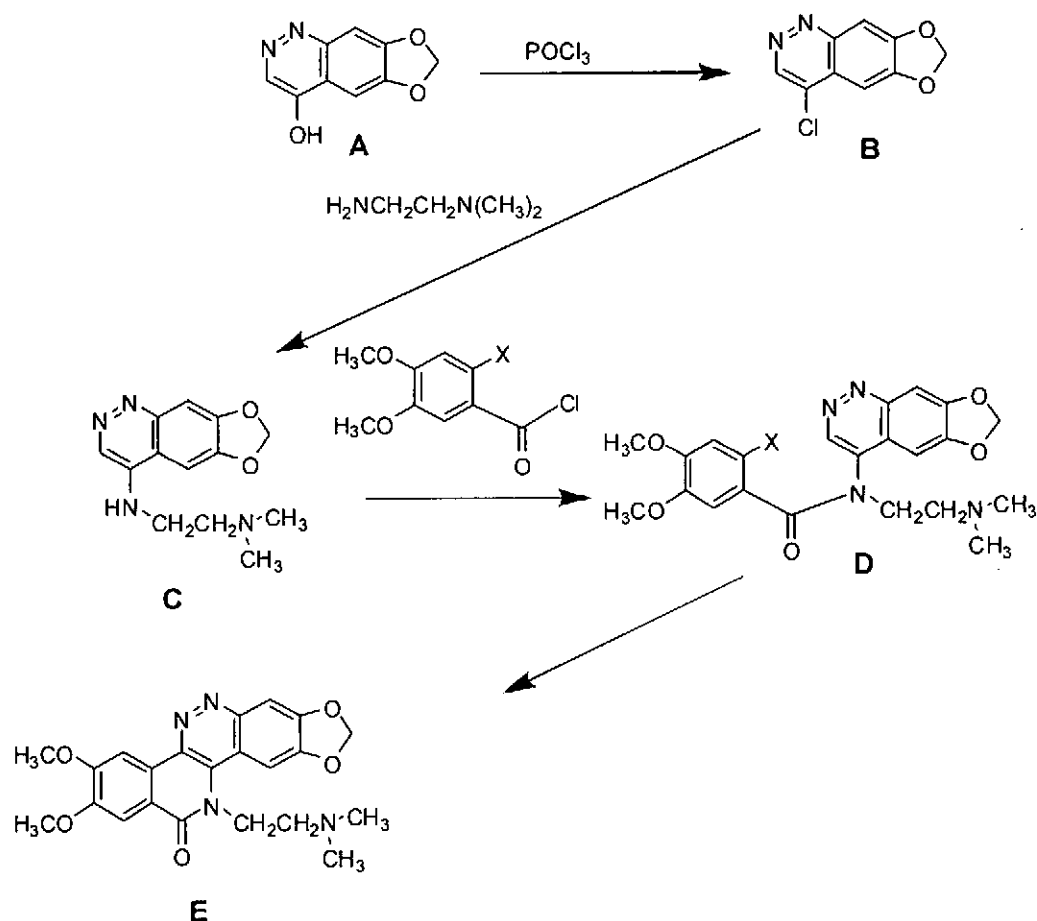
La actividad antitumoral del Compuesto 2 (base libre) fue evaluada con respecto a una variedad de modelos de xenoinjerto de tumor humano. Un resumen de los estudios, incluyendo el tipo de tumor, dosis y administración, inhibición del crecimiento, y mayores hallazgos son presentados a continuación.

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)	Incremento 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 ^(a) IP, qd× 5 ^(b)	Control no Tratado	---	---	---	---
			Compuesto 2 ^(a)	N/A	N/A	N/A	N/A
			Control de Vehículo				
			Compuesto 2 ^(a)	1	89.4%	2	1.1x
			Compuesto 2 ^(a)	2	66.1%	25	2.8x
			Compuesto 2 ^(a)	4	39.1%	N/A	N/A
			Dacarbazina ^(b)	90	80.6%	28	2.0x
Modelo de Xenoinjerto de Tumor de C6lon Humano DLD- 1	10 ratones hembras nu/nu por grupo.	IV, qod × 3 para 2 ciclos ^(a) IV, q4d × 3 ^(b)	Control no Tratado	---	---	---	---
			Compuesto 2 ^(a)	N/A	N/A	N/A	N/A
			Control de Vehículo				
			Compuesto 2 ^(a)	1	51.3%	8	1.2x
			Compuesto 2 ^(a)	2	N/A	N/A	N/A
			Compuesto 2 ^(a)	4	N/A	N/A	N/A
			Irinotecan ^(b)	60	50.2%	5	1..1x
Modelo de Xenoinjerto de Tumor de C6lon Humano HCT- 15	10 ratones hembras nu/nu por grupo.	IV, qod × 3 para 2 ciclos ^(a) IV, q4d × 3 ^(b)	Control no Tratado	---	---	---	---
			Compuesto 2 ^(a)	N/A	N/A	N/A	N/A
			Control de Vehículo				
			Compuesto 2 ^(a)	1	37.1%	14	1.3x
			Compuesto 2 ^(a)	2	8.6%	35	1.8x
			Compuesto 2 ^(a)	2.7	N/A	N/A	N/A
			Irinotecan ^(b)	60	16.0%	28	1.7x
Modelo de Xenoinjerto de Tumor de Pulm6n NCI-H292	9 ratones hembras nu/nu por grupo.	IV, qod × 3 para 2 ciclos ^(a) IV, qod × 3 ^(b)	Control no Tratado	---	---	---	---
			Compuesto 2 ^(a)	N/A	N/A	N/A	N/A
			Control de Vehículo				
			Compuesto 2 ^(a)	1	29.4%	18	1.5x
			Compuesto 2 ^(a)	1.36	25.2%	21	1.6x
			Compuesto 2 ^(a)	1.7	15.2%	21	1.6x
			Docetaxel ^(b)	16	8.7%	39	2.1x
			Docetaxel ^(b)	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 ^(a)	Control no Tratado	---	---	---	---
		IV, qod × 3 ^(b)	Compuesto 2 ^(a) Control de Vehículo	N/A	N/A	N/A	N/A
		IP, qod × 3 ^(c)	Compuesto 2 ^(a)	1.36	14.1%	21	1.8x
			Compuesto 2 ^(a) + Docetaxel ^(b)	1.36 ^(a) + 12 ^(b)	8.0%	25	1.9x
			Compuesto 2 ^(a) + Cisplatino ^(c)	1.36 ^(a) + 3.3 ^(c)	N/A	N/A	N/A
			Docetaxel ^(b)	12	49.8%	11	1.4x
			Cisplatino ^(c)	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 ^(a)	Control no Tratado	---	---	---	---
		IV, q4d × 3 ^(b)	Compuesto 2 ^(a) Control de Vehículo	N/A	N/A	N/A	N/A
			Compuesto 2 ^(a)	1	52.5%	10	1.2x
			Compuesto 2 ^(a)	1.36	52.2%	10	1.2x
			Compuesto 2 ^(a)	1.7	25.9%	17	1.4x
			Irinotecan ^(b)	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 ^(a)	Control no Tratado	---	---	---	---
		IV, qod × 3 ^(b)	Compuesto 2 ^(a) Control de Vehículo	N/A	N/A	N/A	N/A
			Compuesto 2 ^(a)	1	22.6%	20	1.7x
			Compuesto 2 ^(a)	1.36	13.2%	24	1.8x
			Compuesto 2 ^(a)	1.7	8.7%	34	2.1x
			Docetaxel ^(b)	16	35.2%	11	1.4x
			Docetaxel ^(b)	20	20.7%	17	1.6x

5

Modelo de Xenoinjerto de Tumor de Seno MDA- MB- 231	9 ratones hembras <i>nu/nu</i> por grupo.	IV, qod × 3 for 2 ciclos ^(a)	Control no	---	---	---	---
			Tratado	---	---	---	---
		IV, qod × 3 ^(b)	Compuesto 2 ^(a)	N/A	N/A	N/A	N/A
			Vehicle Control				
			Compuesto 2 ^(a)	1	30.7%	21	1.7x
			Compuesto 2 ^(a)	1.36	8.6%	>47	>2.3x
			Compuesto 2 ^(a)	1.7	17.7%	35	2.0x
			Docetaxel ^(b)	16	4.8%	>47	>2.3x
			Docetaxel ^(b)	20	4.0%	>47	>2.3x
Modelo de Xenoinjerto de Tumor Melanoma SK-MEL- 3	10 ratones hembras <i>nu/nu</i> por grupo.	IV, qod × 3 for 2 ciclos ^(a)	Control no	---	---	---	---
			Tratado	---	---	---	---
		IP, qd × 5 ^(b)	Compuesto 2 ^(a)	N/A	N/A	N/A	N/A
			Control de Vehículo				
			Compuesto 2 ^(a)	1	22.0%	15	1.5x
			Compuesto 2 ^(a)	1.36	13.4%	35	2.3x
			Compuesto 2 ^(a)	1.7	16.7%	26	1.9x
			Dacarbazine ^(b)	90	88.5%	0	1.0x
Modelo de Xenoinjerto de	8 ratones hembras	IV, qod × 3 for 2 ciclos ^(a)	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-
5 Dimetilaminoetilo)- N- (2- bromo- 4,5- dimetoxibenzoilo)amina- 6,7- metilenedioxicinnolina (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; ^1H NMR
(CDCl_3) δ 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}C NMR (CDCl_3) δ 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:

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 (MgSO₄), 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; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₂H₂₃O₅N₄1H: 551.0791; encontrado 551.0795.

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) en *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 en cloroformo (50 mL), y lavado con agua (3x 30 mL), secado (MgSO₄ anhidra), y concentrado en vacío para dar el compuesto **C** (324 mg) en 74% de rendimiento; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₁₃H₁₆O₂N₄: 260.1273; encontrado 260.1267.

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; ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.25 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 97.8, 102.9, 105.1, 124.2, 133.4, 144.0, 150.0, 152.3, 152.7; HRMS calcd para C₉H₅O₂N₂Cl: 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 hidroclórico 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 hidrocloreuro. 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; ¹H NMR (*d*₆- DMSO) δ 6.21(s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.63 (s, 1H); ¹³C NMR (*d*₆- DMSO) δ 94.9, 100.29, 103.3, 120.1, 139.7, 139.9, 147.4, 153.5, 169.4; HRMS calcd para C₉H₆O₃N₂: 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.), Pd(OAc)₂ (0.2 mmol equiv.), P(*o*- tolil)₃ (0.4 mmol equiv.), y Ag₂CO₃ (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 CHCl₃, y filtrada mediante Celita. El *sicciato* fue extensivamente lavado con 10% CH₃OH en

CHCl₃. 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 (CHCl₃) 1652; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₄H₂₆O₅N₄H: 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; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C (CDCl₃) 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 C₂₃H₂₄N₄O₅H 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 (CHCl₃) 1653; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₃H₂₁O₆N₃: 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; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₄H₂₄N₄O₅H: 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; ¹HNMR (CDCl₃) 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); ¹³C (CDCl₃) 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 C₂₅H₂₆N₄O₅H 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 CH₂Cl₂ (1.3 equiv.) fue adicionada a una solución de 2- yodo- 4,5- ácido dimetoxibenzoico (1.0 equiv.) en anhidro CH₂Cl₂ (≈ 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 CH₂Cl₂ (≈ 60 mL per 4 mmol de aminoquinolona). La mezcla de la reacción luego fue agitada a reflujo bajo N₂. La mezcla de la reacción fue enfriada y lavada con sat. NaHCO₃ y extraída con 3% HCl. La capa acuosa fue neutralizada con 20% de NaOH y extraída con CHCl₃, secada (MgSO₄) 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 (CHCl₃) 1656; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₄H₂₇O₅N₄IH: 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)- N¹,N¹- dimetilpropano- 1,2- diamina (240 mg, 0.87 mmol); (83% de de rendimiento); tiempo de reacción 16 h, mp 110- 111 °C; ¹H NMR (CDCl₃) 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 C₂₃H₂₅O₅N₄IH: 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 (CHCl₃) 1654; ¹H NMR, una mezcla de atropisómeros, (CDCl₃) 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 C₂₃H₂₂O₆N₃IH: 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; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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; ¹HNMR (CDCl₃) 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); ¹³C (CDCl₃) 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 C₂₃H₂₅N₄O₅H: 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 CHCl₃ y 10% NaOH. La capa acuosa fue separada repetidamente con CHCl₃. Todas las soluciones de CHCl₃ (partición inicial y extractos) fueron combinadas y secadas (MgSO₄).

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; ¹H NMR (CDCl₃) 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}C NMR (CDCl_3) δ 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)- N¹,N¹- 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; ; ^1H NMR (CD_3OD) δ 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}C NMR (CD_3OD) δ 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; ^1H NMR (CDCl_3) δ 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}C NMR (CDCl_3) δ 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); ^1H NMR (CDCl_3) δ 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}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 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; ^1H NMR (CD_3OD) δ 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}C

(CD₃OD) δ 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 (CDCl₃); HRMS calcd para C₁₆H₂₀N₄O₂H: 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- metilenedioxiquinolína *o*- yodobenzamida requerida (1.0 mmol equiv.), Pd(OAc)₂ (0.2 mmol equiv.), P(*o*- tolil)₃ (0.4 mmol equiv.), y
10 Ag₂CO₃ (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 CHCl₃, y filtrado a través de un lecho de Celite® El *sicciante* fue extensamente lavado con CH₃OH 10% en CHCl₃. 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 (CHCl₃) 1653; ¹H NMR (CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 C₂₃H₂₃N₃O₅H: 422.1716; encontrado 422.1710.

25 **Example 8: 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- metiletil]- 5H-**
dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona: Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [2- (N,N- dimetilamino)- 1- metiletil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida; (30.4% de rendimiento); tiempo de reacción 30 min; mp 186- 187 °C; IR (KBr) 1649; ¹H NMR (CDCl₃); δ 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}C NMR (CDCl_3) δ 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 (CHCl_3) 1653; ^1H NMR (CDCl_3) δ 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}C NMR (CDCl_3) δ 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 (CHCl_3) 1651; ^1H NMR (CDCl_3) δ 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}C NMR (CDCl_3) δ 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 (CHCl_3) 1648; ^1H NMR (CDCl_3) δ 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}C NMR (CDCl_3) δ 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- tetrahidrofuranilo)metil- 5H-
 5 **dibenzo[c,h]1,6- naftiridina- 6- ona:** Preparado de N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [2- (tetrahidrofurano- 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 ($CDCl_3$) δ 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 ($CDCl_3$) δ 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- dimetoxiquinolina (1.0 equiv), trietilamina (2 equiv.) en CH_2Cl_2 ($\approx$ 60 mL por 4 mmol de aminoquinolina). 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
 25 ($MgSO_4$). 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-
 30 **dimetoxibenzamida.** Preparado de N'- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N,N- dimetiletano- 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 (CHCl₃) 1652; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₃H₂₄IN₃O₅H: 550.0839; encontrado 550.0823.

Ejemplo 8.a. N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- (N,N- dimetilaminoetil)- 1- metiletil)- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparado de N'- (6,7- Metilendioxiquinolina- 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 C₂₄H₂₆IN₃O₅H 564.0917; encontrado 564.0997.

Ejemplo 9.a. N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [(2- pirrolidina- 1- il) etil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparado de 1- [2- [N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 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 (CHCl₃) 1650; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₅H₂₆IN₃O₅H: 576.0995; encontrado 576.1003.

Ejemplo 10.a. N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)- N- [2- (4- metil- 1- piperazino)etil]- 2- yodo- 4,5- dimetoxibenzamida. Preparado de 1- [2- [N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 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 (CHCl₃) 1649; ¹H NMR (CDCl₃) 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}C NMR (CDCl_3) δ 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 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5\text{H}$: 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 (CHCl_3) 1650; ^1H NMR (CDCl_3) δ 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}C NMR (CDCl_3) δ 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{H}$: 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 (CHCl_3) 1652; HRMS calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{H}$: 563.0679; encontrado 563.0703.

20

25

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- metilendioxiquinolona 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 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 combinados y secados (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; ^1H NMR (CDCl_3) δ 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}C NMR (CDCl_3) δ 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; ^1H NMR (CD_3OD) δ 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}C NMR δ 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; ^1H NMR (CDCl_3) δ 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}C NMR (CDCl_3) δ 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; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₁₇H₂₂N₄O₂: 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; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₁₅H₁₉N₃O₂: 273.1477; encontrado 273.1473.

Example 12.b. 2- [[[N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- il)]amino]metil]tetrahydrofurano fue preparada de tetrahydrofurfurilamina (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; ¹H NMR (CD₃OD) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₁₅H₁₆N₂O₃: 272.1161; encontrado 272.1172.

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

Dietilo 3,4- metilendioxi-anilino-metilen 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.²²¹ mp 102 °C); ¹H NMR (CDCl₃) 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}C NMR (CDCl_3) δ 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°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 $277-278^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 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.²²¹ mp $>290^\circ\text{C}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.27 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.72 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 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.²²¹ mp 276 °C); ¹H NMR (DMSO- *d*₆) 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); ¹³C NMR (DMSO- *d*₆) 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 POCl₃ (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 (MgSO₄) y evaporada para proporcionar 4.55 g como un sólido blanco, con 83%; mp 127.5- 128 °C (lit. mp 129 °C); ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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, H₂O (3:1:1) a temperatura ambiente, (84% de rendimiento); tiempo de reacción 48 h; pto. fus. 285- 286 °C; IR (KBr); 1653, 3448; ¹H NMR (DMSO- *d*₆) 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); ¹³C NMR (DMSO- *d*₆) 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⁺- OH)for C₂₁H₁₇O₅N₂ 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, H₂O (3:1:1) a temperatura ambiente, (76% de de rendimiento); tiempo de reacción 18 h; pto. fus. 235 °C; IR (KBr) 1654; ¹H NMR (CDCl₃); 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 C₂₃H₂₂N₂O₇H: 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; ¹H NMR (CDCl₃); 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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; ¹H NMR (DMSO- *d*₆) 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); ¹³C NMR (DMSO- *d*₆) 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 C₂₂H₂₀N₂O₇H: 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)₂ (0.2 mmol equiv.), P(*o*- tolil)₃ (0.4 mmol equiv.), y Ag₂CO₃ (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 CHCl₃, y filtrada a través de un lecho de Celite®. El *siccate* fue extensivamente lavado con 10% CH₃OH en CHCl₃. 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; ¹H NMR (CDCl₃) 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 C₂₇H₃₃ISiN₂O₆H: 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; ¹H NMR (CDCl₃); 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 C₂₃H₂₃N₂O₇H: 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; ¹H NMR (CDCl₃); δ -0.13 (6H), 0.69 (s, 9H), 1.97(s,
 30 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, 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 (CHCl₃) 1652; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₅H₂₄N₂O₇H 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 CH₂Cl₂ (1.3 equiv.) fue adicionada a una solución de ácido 2- yodo- 5,6- dimetoxibenzoico (1.0 equiv.) en CH₂Cl₂ 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 CH₂Cl₂ (≈ 60 mL por 4 mmol de aminoquinolona). La mezcla de la reacción luego fue agitada a reflujo bajo N₂. En el caso de aquellos derivados que tienen una alquilamina incorporada en sus estructuras, el residuo fue particionado entre CHCl₃ y 10% NaOH. La capa acuosa fue repetidamente separada con CHCl₃. Todas las soluciones de CHCl₃ (partición inicial y extractos) fueron combinadas y secadas (MgSO₄). La capa acuosa fue neutralizada con 20% NaOH y extraída con CHCl₃, secada (MgSO₄) 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 ¹H NMR (CDCl₃); 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 C₂₇H₃₃ISiN₂O₆H 637.1232; observado 637.1212

10

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: ¹H NMR (CDCl₃); 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).

15

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 (CHCl₃) 1656; ¹H NMR (CDCl₃) [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).

25

30

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
5 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 (CHCl₃) 1653; ¹H NMR (CDCl₃) 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),
10 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₅H₂₅N₂O₇IH : 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
20 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- Metilendioxiquinolina- 4- ilo)etanolamina con 48.7% rendimiento; pto.
25 fus. 215- 216 °C; ¹H NMR (DMSO- *d*₆) 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-
30 metilendioxiquinolina. Preparado de 2- [2- [N- (6,7- Metilendioxiquinolina- 4- ilo)]amino]etoxietanol con 39% de rendimiento (rendimiento total a partir de **5**); ¹H NMR

(CDCl₃) 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- metilenedioxiquinolína. Preparado de 2- [[N- (6,7- Metilenedioxiquinolína-
 4- ilo)]amino]- 3- (N,N- dimetilamino)propanol en 25% de rendimiento (rendimiento total a
 partir de 5); ¹H NMR (CDCl₃) [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 metilenedioxiquinolína. Una mezcla de 3- [[N- (6,7- Metilenedioxiquinolína- 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 acetónida,
 20 en 81% de producción; pto. fus. 219- 221 °C; ¹H NMR (CD₃OD) 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); ¹³C NMR (CD₃OD) 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 C₁₆H₁₈N₂O₄: 302.1267;
 encontrado 302.1267.

25

Ejemplos 13.d- 16.d.

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

4- Cloro- 6,7- metilendioxiquinolína 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 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 (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; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$); δ 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}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.); ^1H NMR (CD_3OD) δ 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}C NMR (CD_3OD) δ 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 LiAlH₄ (75 mg, 2.0 mmol), y la mezcla fue agitada bajo nitrógeno a reflujo. Después de 2 horas, unas 2.0 mmol de LiAlH₄ 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.); ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₃H₂₅N₃O₄: 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 LiAlH₄ (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
 25 reducido, en 45.4% de rendimiento; pto. fus. 153- 154 °C; ¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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 C₂₄H₂₇N₃O₄H 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)₂ (45, 0.2 mmol), P(*o*- tolilo)₃
(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 (CHCl₃) 3029, 3009, 2971, 2939, 2910, 1648,
1611, 1570, 1523, 1497, 1467, 1386, 1310, 1267, 1248, 1217, 1213, 1166, 1040; ¹H NMR
(CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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
C₂₅H₂₇O₅N₃H: 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 (MgSO₄) y evaporadas
para dar 793 mg como sólido blanco, in 58% de producción; pto. fus. 201- 202 °C; IR (CHCl₃)
3364, 2967, 2936, 2907, 2875, 1620, 1546, 1466, 1295, 1222, 1218, 1210, 1152, 1041; ¹H NMR
30 (CDCl₃) 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); ¹³C NMR

(CDCl₃) δ 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 C₁₆H₂₁O₂N₃: 287.1634; encontrado: 287.1631.

b. **N- (6,7- Metilenedioxiquinolína- 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 para 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- metilenedioxiquinolína (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 CHCl₃ (4 x 100 mL), lavado con salmuera (100mL), secado (MgSO₄) y evaporado, rindiendo 1.1 g como un pegamento semisólido pegajoso, en 86% de rendimiento; ¹H NMR (CDCl₃) δ 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); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 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 C₂₅H₂₈O₅N₃IH: 578.1153; encontrado: 578.1153.

El intermedio de 4- Cloro- 6,7- metilendioxiquinolína 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 H₂SO₄ (14 mL) fue enfriada a 5 °C y una solución de NaNO₂ (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 H₂SO₄ (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 (Na₂SO₄) 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); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.65 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 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- dimetoxi8,9- 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.

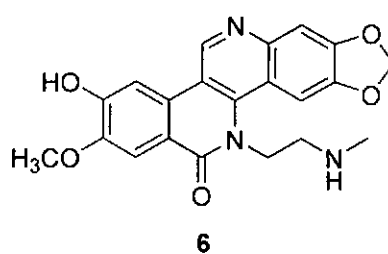
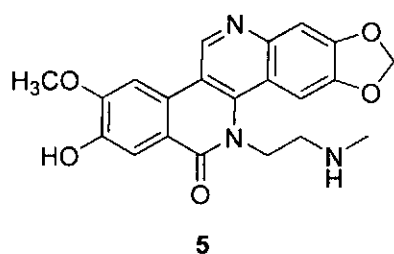
Ejemplo 22: Las actividades in vitro e in vivo del compuesto 2 y dos de sus metabolitos (compuesto 5 y compuesto 6) fueron explorado y comparados con la actividad de los inhibidores de la Top I camptotecina. En ratones in Vitro, rata, perro, y humano, el compuesto 2 exhibió alta estabilidad metabólica, 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_{1/2} 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 IC₅₀ fueron de 0.5- 0.65 nM y las concentraciones IC₉₀ 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 2CPT- 11	4	IV/QODx3 por 2 ciclos	8 días	1.2x	DLD- 1
	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.



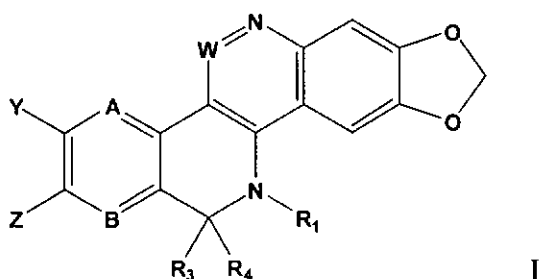
5

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.

10

REIVINDICACIONES

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



en donde:

5 A y B son independientemente N ó CH;

W es N ó CH;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, (C₁- C₆)alquilo, o (C₁- C₆)alquilo sustituidos, o R₃ y R₄ juntos son =O, =S, =NH ó =N- R₂;

Y y Z son independientemente hidroxilo, (C₁- C₆) alcoxilo, (C₁- C₆) alcoxilo sustituido, (C₁- C₆) alcanoiloxilo, (C₁- C₆) alcanoiloxilo sustituido, - O- P(=O)(OH)₂, u -O- C(=O) NR_cR_d; o Y y Z junto con los átomos de carbono cíclicos a los cuales están unidos forman un anillo de alquilendiooxilo con entre 5 a 7 átomos cíclicos.

R₁ es un - (C₁- C₆) alquilo sustituido con uno o más grupos solubilizantes R_z;

R₂ es (C₁- C₆) alquilo o (C₁- C₆) alquilo sustituido; y

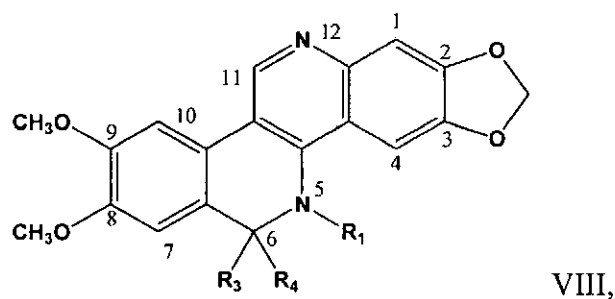
R_c y R_d son independientemente cada uno (C₁- C₆) alquilo o (C₁- C₆) alquilo sustituido; o R_c y R_d juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo N'- {(C₁- C₆) alquilo} piperazino, pirrolidino, o piperidino, dicho anillo puede opcionalmente ser sustituido con uno o mas ariilos, heteroarilos, o heterociclos;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármacos de los mismos.

para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de colon 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 - OCH₃.
5. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1- 4 donde es OCH₃.
6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1- 5 donde R₁ es un (C1- C6)alquilo sustituido con uno o más grupos NR_aR_b.
7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones R₃ y R₄ 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.

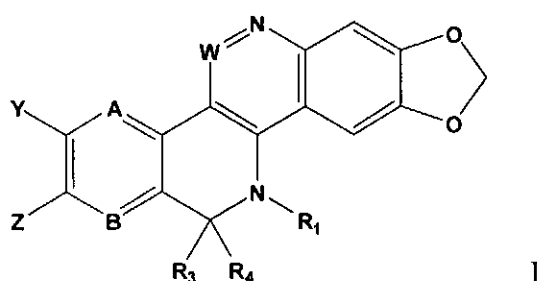
11. El uso de la reivindicación 1 donde el compuesto de la fórmula I es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N,N- dimetilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; 8,9- dimetoxi- 2,3- metilenedioxi- 5- [2- (N,N- dietilamino)etilo]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; o 8,9- 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;
- 2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- (2- tetrahydrofurano)etil- 11H- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona;
- 10 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;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (pirrolidina- 1- il)etil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;
- 20 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;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2,3- dihidroxi)propil]- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;
- 10 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;
- 8,9- Dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- (2- piperidinoetil)- 5H- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona;
- 20 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;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, (C₁- C₆)alquilo, o (C₁- C₆)alquilo sustituidos, o R₃ y R₄ juntos son =O, =S, =NH ó =N- R₂;

Y y Z son independientemente hidroxilo, (C₁- C₆) alcoxilo, (C₁- C₆) alcoxilo sustituido, (C₁- C₆) alcanoiloxilo, (C₁- C₆) alcanoiloxilo sustituido, - O- P(=O)(OH)₂, u -O- C(=O) NR_cR_d; 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.

R₁ es un - (C₁- C₆) alquilo sustituido con uno o más grupos solubilizantes R₂;

R₂ es (C₁- C₆) alquilo o (C₁- C₆) alquilo sustituido; y

R_c y R_d son independientemente cada uno (C₁- C₆) alquilo o (C₁- C₆) alquilo sustituido; o R_c y R_d juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo N'- {(C₁- C₆) 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.

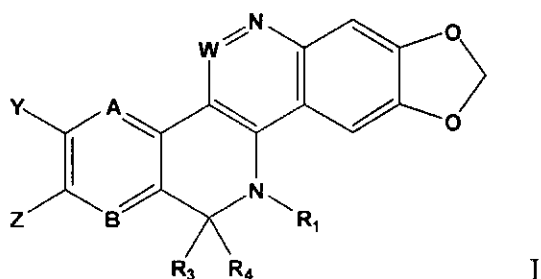
23. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 19- 20 donde el cáncer es cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCLC), melanoma, cáncer de pulmón NCI- H292, cáncer renal, cáncer de pulmón H1299, cáncer colorectal, cáncer cervical, o cáncer de seno.

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;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, (C₁- C₆)alquilo, o (C₁- C₆)alquilo sustituidos, o R₃ y R₄ juntos son =O, =S, =NH ó =N- R₂;

Y y Z son independientemente hidroxilo, (C₁- C₆) alcoxilo, (C₁- C₆) alcoxilo sustituido, (C₁- C₆) alcanoiloxilo, (C₁- C₆) alcanoiloxilo sustituido, - O- P(=O)(OH)₂, u -O- C(=O) NR_cR_d; o Y y Z junto con los átomos de carbono cíclicos a los cuales están unidos forman un anillo de alquilendioxilo con entre 5 a 7 átomos cíclicos.

R₁ es un - (C₁- C₆) alquilo sustituido con uno o más grupos solubilizantes R_z;

R₂ es (C₁- C₆) alquilo o (C₁- C₆) alquilo sustituido; y

R_c y R_d son independientemente cada uno (C₁- C₆) alquilo o (C₁- C₆) alquilo sustituido; o R_c y R_d juntos al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo N'- {(C₁- C₆) 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 - OCH₃.

31. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 30 donde Z es OCH₃.

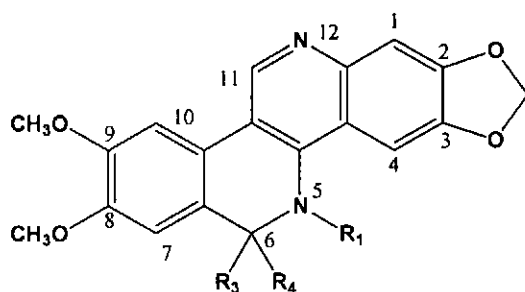
32. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 31 donde R₁ es una (C₁- C₆)alquilo sustituida con una o más grupos R_aR_b.

33. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 27- 32 donde R₃ y R₄ 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]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N,N- dietilamino)etil]- 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 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]- 11*H*- 5,6,11- triaza- crisen- 12- ona;

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

2,3- Dimetoxi- 8,9- metilendioxi- 11- (2- tetrahydrofuranilo)metil- 11*H*- 5,6,11- triazacrisen- 12- ona;

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

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

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

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

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.

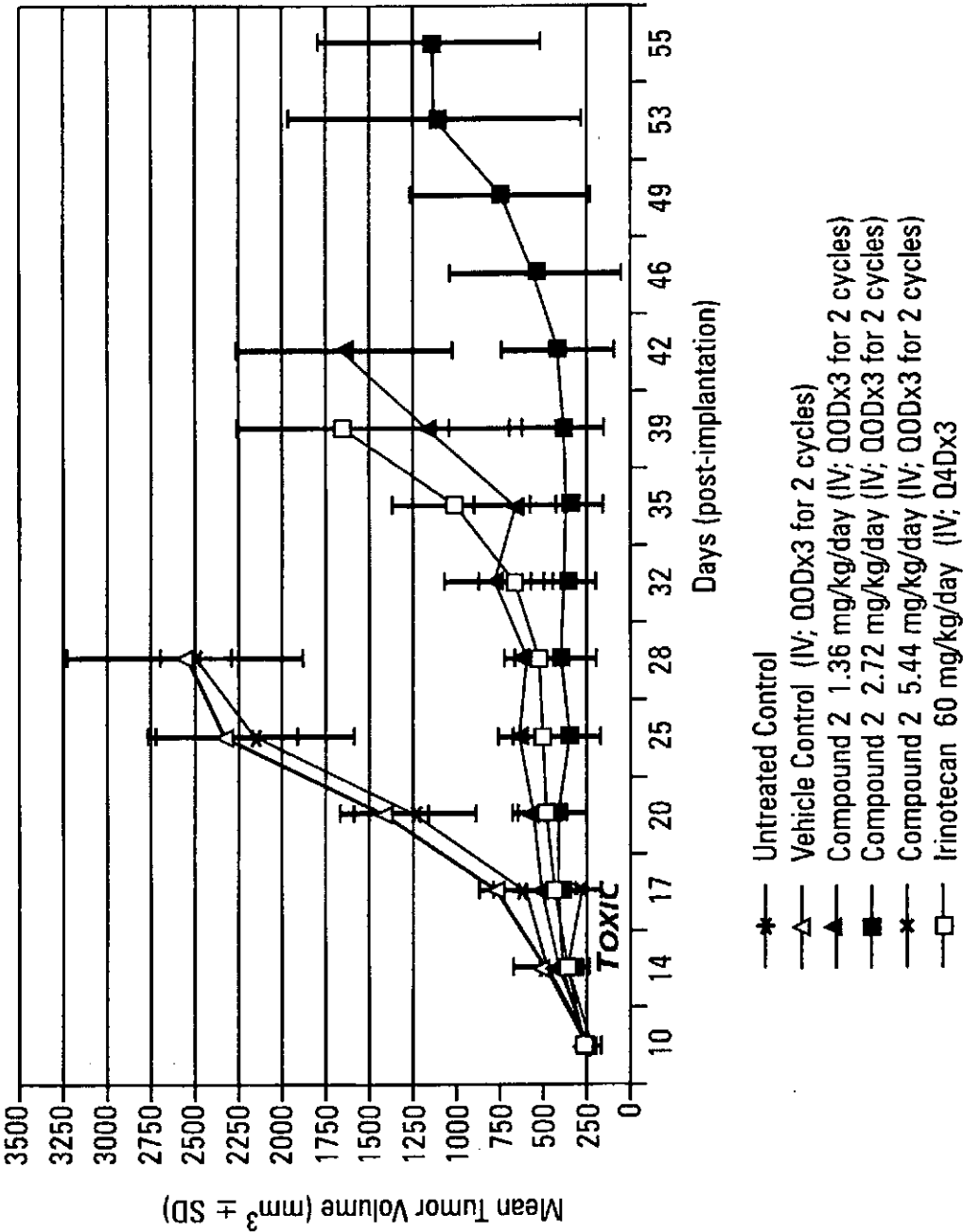
41. El uso de la reivindicación 27, 39, ó 40 donde el compuesto es 8,9- dimetoxi- 2,3- metilendioxi- 5- [2- (N- metilamino)etil]- 5*H*- dibenzo[*c,h*]1,6- naftiridina- 6- ona; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

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.

Fig. 1



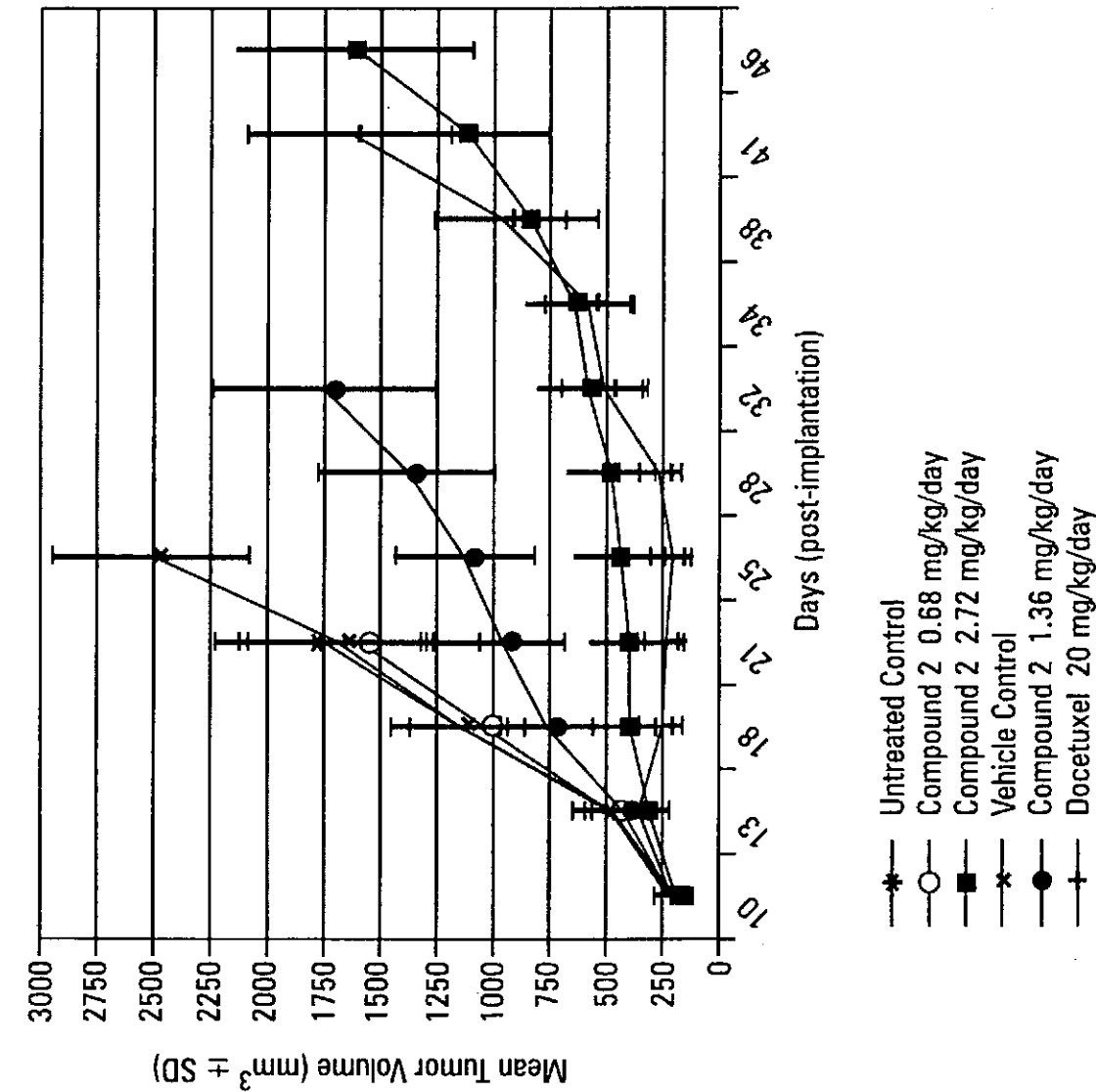


Fig. 2

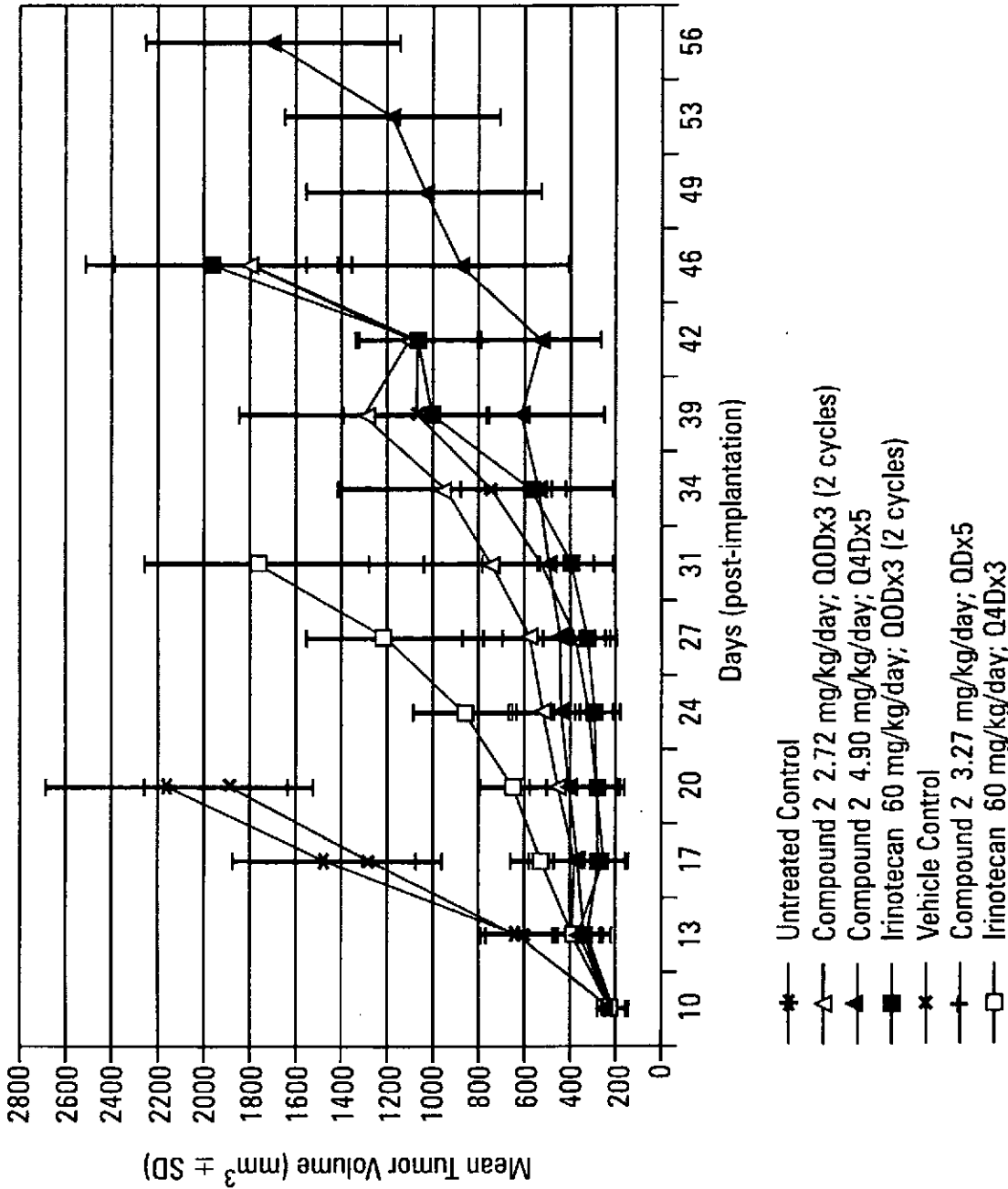


Fig. 4

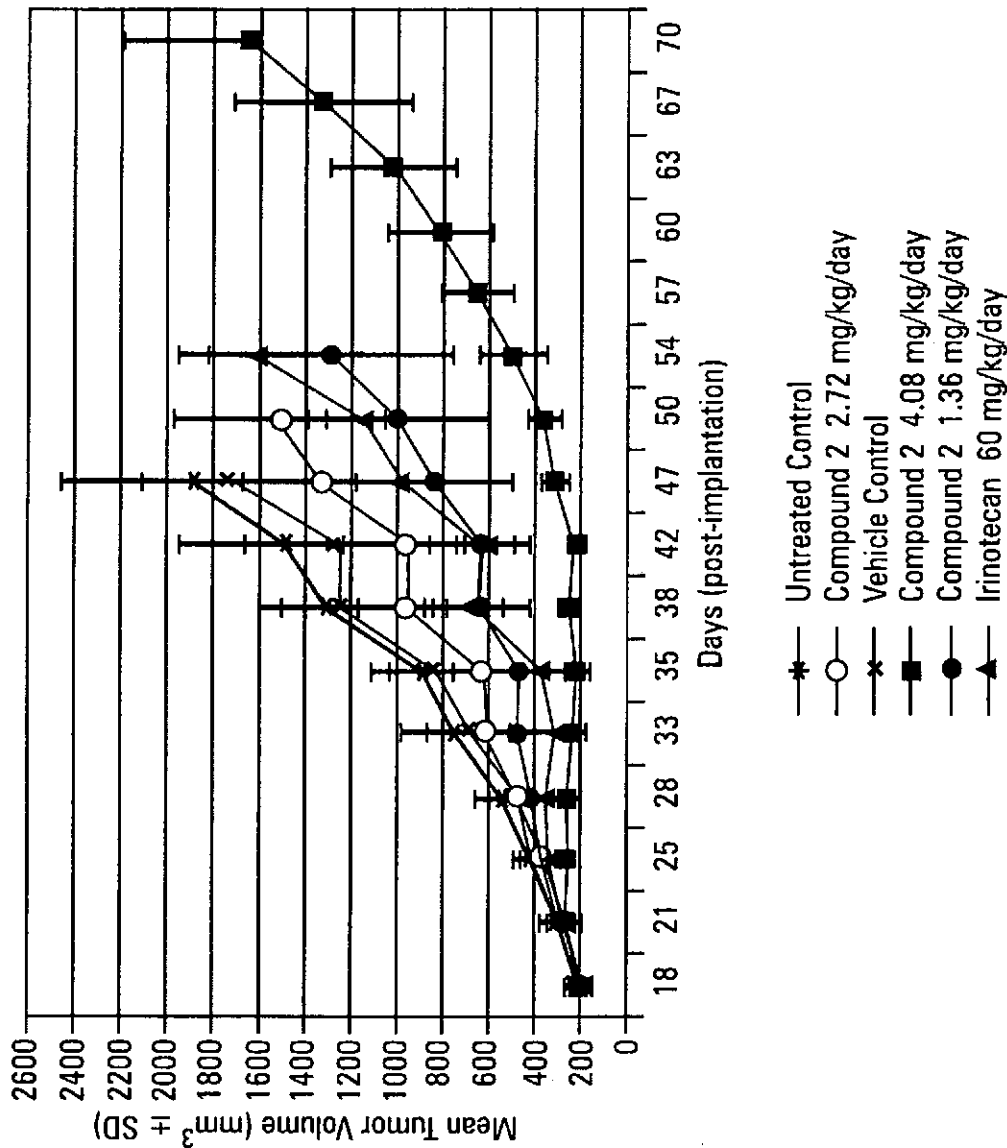


Fig. 5

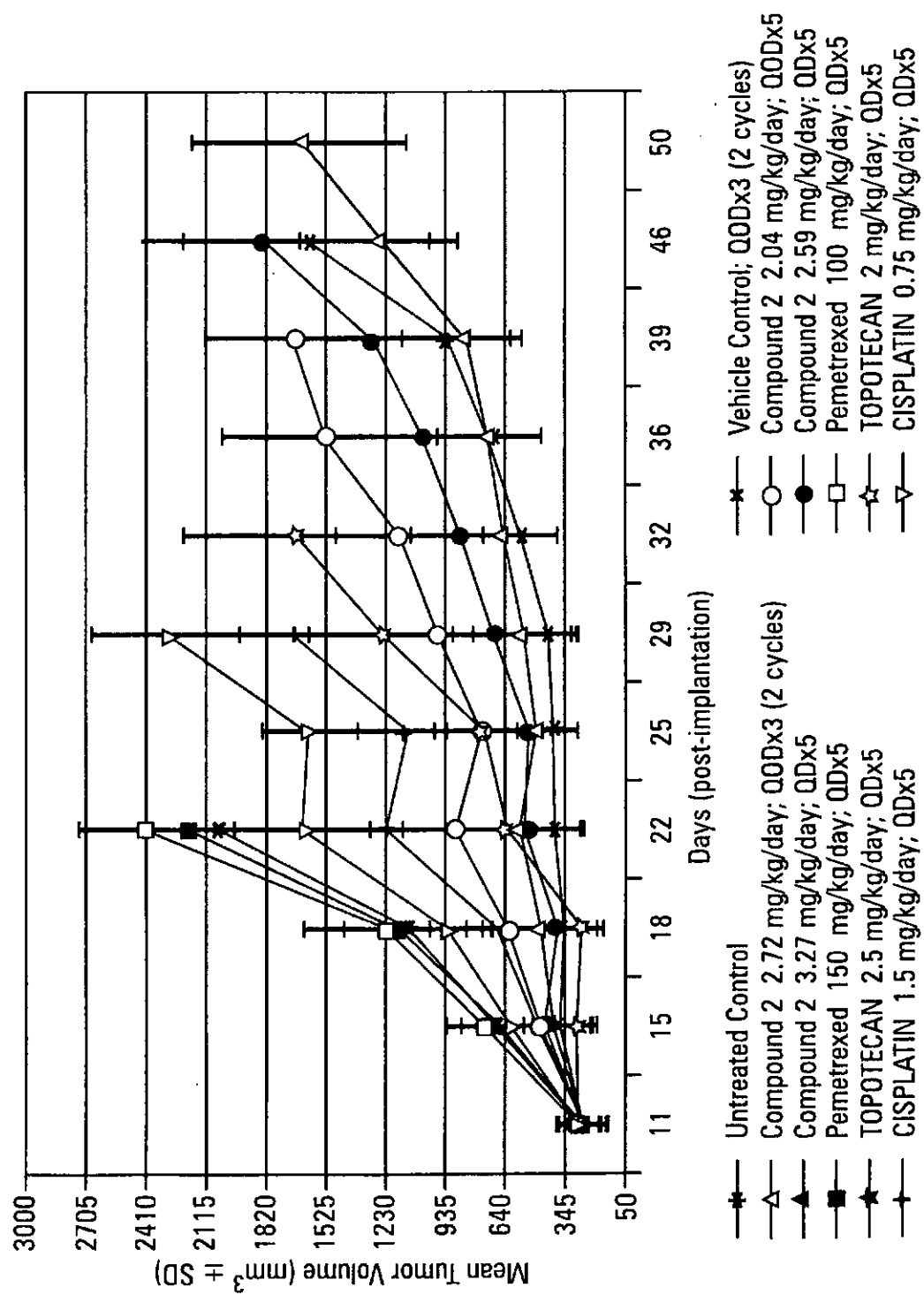
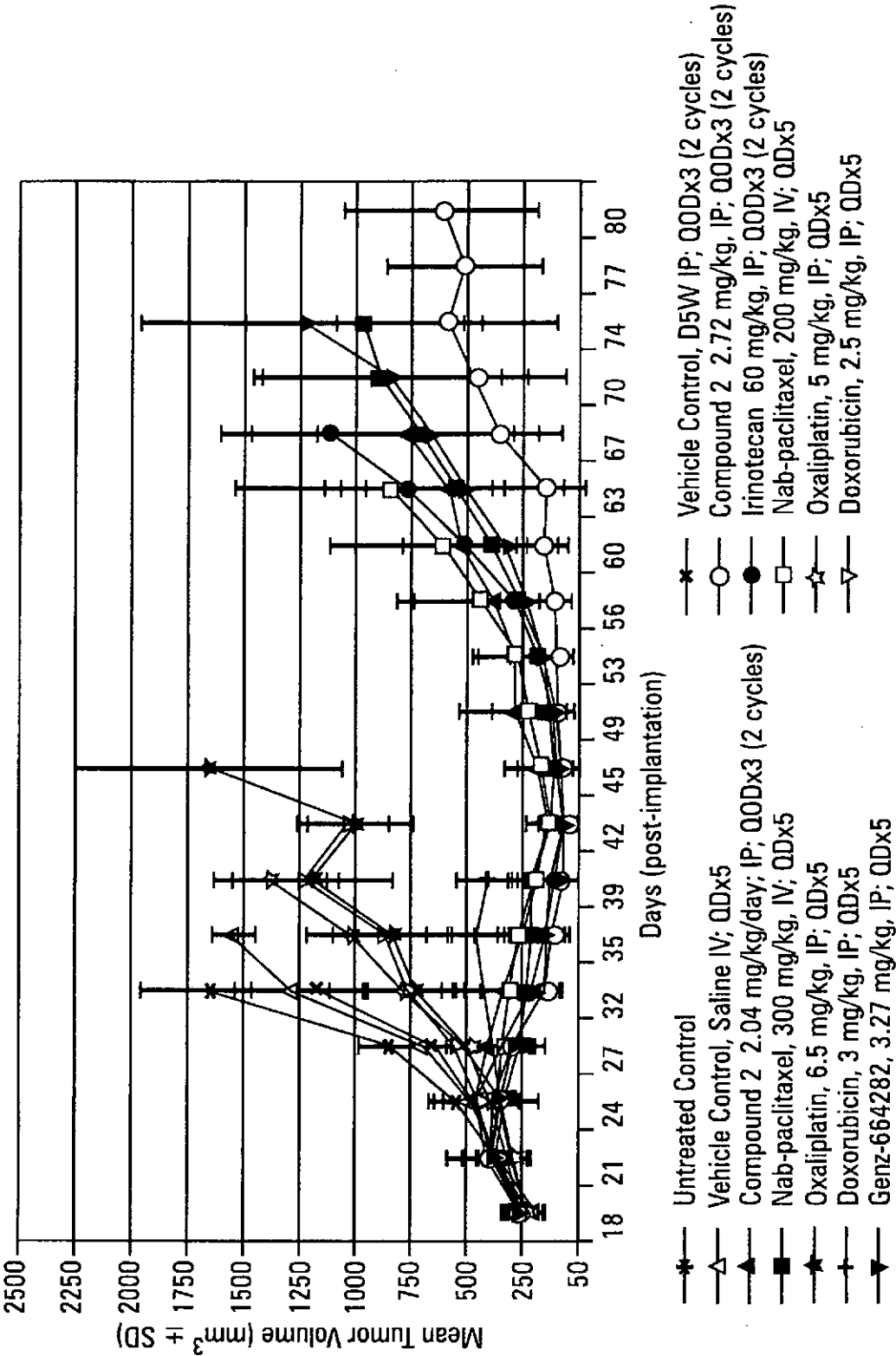


Fig. 6



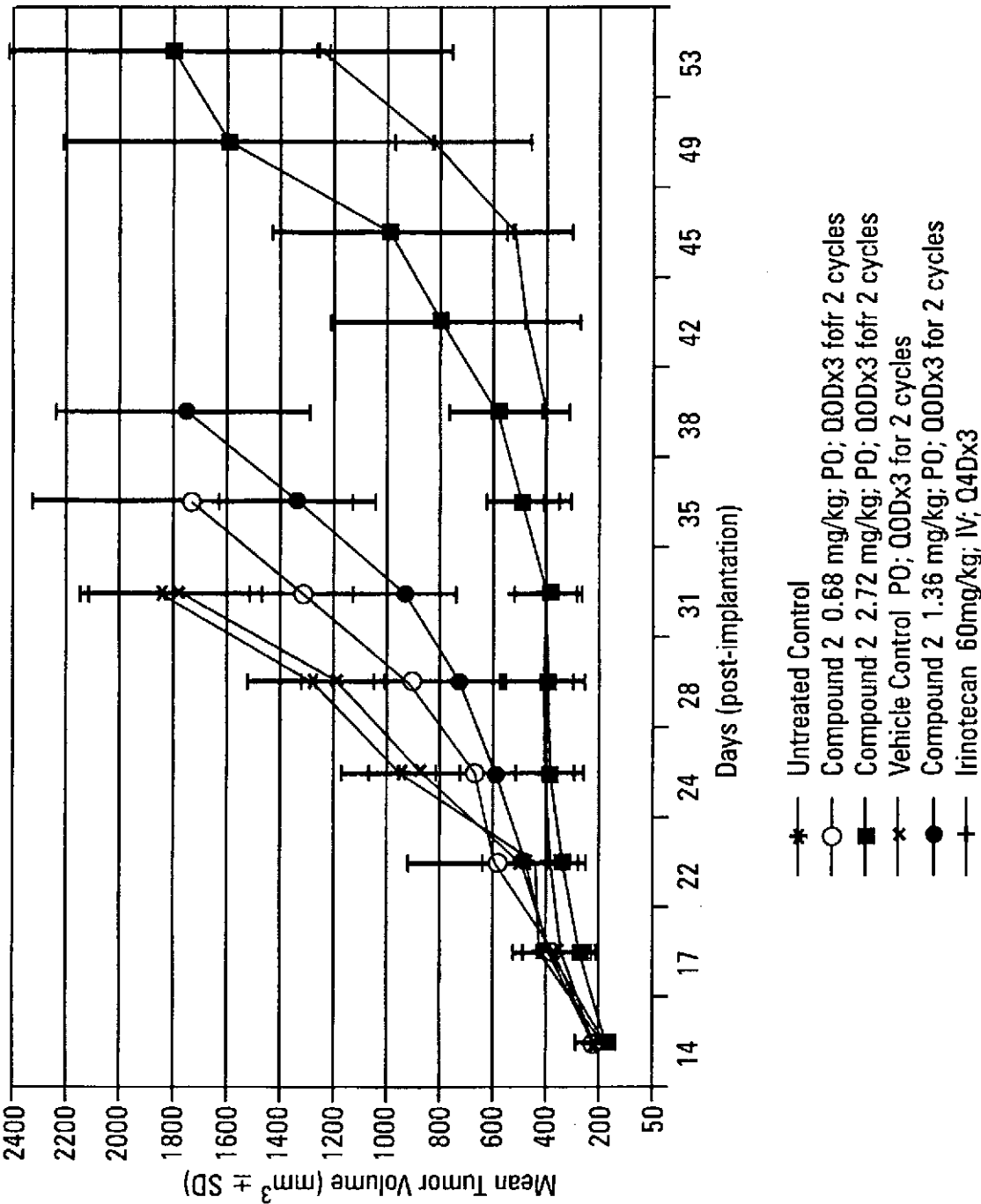


Fig. 7

95

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2010/022625

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
P.O. Box 111098
Saint Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 12 July 2011 (12.07.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 00735-062WO1	
International application No. PCT/US2010/022625	International filing date (day/month/year) 29 January 2010 (29.01.2010)

The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address LAVOIE, Edmond, J. C/o Rutgers, the State University of New Jersey Old Queens Building Somerset and George Streets New Brunswick, New Jersey 08903 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been recorded as applicant for US only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Drabi Ahmed e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

Facsimile No. +41 22 338 87 20

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
00735-062WO1		
International application No.	International filing date (day/month/year)	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
PCT/US2010/022625	29/01/2010	30/01/2009
Applicant		
RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/022625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4375 A61K31/4985 A61K31/5025 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/041660 A2 (UNIV RUTGERS [US]; LAVOIE EDMOND J [US]; RUCHELMAN ALEXANDER L [US]; L) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document page 24, lines 24-29	1-44
X	KURTZBERG LESLIE S ET AL: "Bone marrow and tumor cell colony-forming units and human tumor xenograft efficacy of noncamptothecin and camptothecin topoisomerase I inhibitors." MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS OCT 2008 LNKD- PUBMED:18852125, vol. 7, no. 10, October 2008 (2008-10), pages 3212-3222, XP002577539 ISSN: 1535-7163 the whole document figure 1	1-8, 10-14, 18-23, 27-34, 36-40,44

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 2010

Date of mailing of the international search report

23/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Collura, Alessandra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/022625

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RUCHELMAN ALEXANDER L ET AL: "5-(2-aminoethyl)dibenzo[c,h][1,6]naphthyr idin-6-ones: variation of n-alkyl substituents modulates sensitivity to efflux transporters associated with multidrug resistance." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 10 FEB 2005 LNKD- PUBMED:15689163, vol. 48, no. 3, 10 February 2005 (2005-02-10), pages 792-804, XP002577540 ISSN: 0022-2623 table 1; compounds 6a, 5f the whole document -----	19,20, 23-34, 36-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/022625

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03041660	A2	22-05-2003	
		AT 456952 T	15-02-2010
		AU 2002363658 B2	11-09-2008
		CA 2467774 A1	22-05-2003
		EP 1465625 A2	13-10-2004
		JP 2005511617 T	28-04-2005
		KR 20050044491 A	12-05-2005
		MX PA04004606 A	10-09-2004
		US 2006052381 A1	09-03-2006
		US 2009239871 A1	24-09-2009
		US 2005009824 A1	13-01-2005

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2010/022625

International filing date (day/month/year)
29.01.2010

Priority date (day/month/year)
30.01.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/4375 A61K31/4985 A61K31/5025 A61P35/00

Applicant
RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Collura, Alessandra
Telephone No. +49 89 2399-7870



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2010/022625

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/022625

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-44</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-44</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-44</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/022625

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 03/041660 A2 (UNIV RUTGERS [US]; LAVOIE EDMOND J [US]; RUCHELMAN ALEXANDER L [US]; L) 22 May 2003 (2003-05-22)
- D2 KURTZBERG LESLIE S ET AL: "Bone marrow and tumor cell colony-forming units and human tumor xenograft efficacy of noncamptothecin and camptothecin topoisomerase I inhibitors." MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS OCT 2008 LNKD- PUBMED: 18852125, vol. 7, no. 10, October 2008 (2008-10) , pages 3212-3222, XP002577539 ISSN: 1535-7163
- D3 RUCHELMAN ALEXANDER L ET AL: "5-(2-aminoethyl)dibenzo[c,h][1,6]naphthyridin-6-ones: variation of n- alkyl substituents modulates sensitivity to efflux transporters associated with multidrug resistance." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 10 FEB 2005 LNKD- PUBMED:15689163, vol. 48, no. 3, 10 February 2005 (2005-02-10) , pages 792-804, XP002577540 ISSN: 0022-2623

For what concerns the most relevant paragraphs of the above-mentioned documents, please see citations in the International Search Report, unless otherwise indicated.

1. Novelty

The present application does not meet the criteria of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of claims 1-44 is not new.

Document D1 discloses all the compounds claimed in the present application for use in the treatment of cancer. In particular, head and neck, lung, colon, kidney, breast, melanoma and hematological malignancies are indicated as target cancers.

Document D2 discloses the use of ARC-111 *in vitro* and *in vivo* in the treatment of all the cancer types claimed in the present application. Therefore, claim s1-8, 10-14, 18-23, 27-34 36-40 and 44 are not new over the disclosure of D2.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/022625

Document D3 discloses the use of ARC-111 and of the derivatives according to examples 19 and 21 of the present application for use in the treatment of KB3-1 and KBV-1 cervical cancer, thus taking away the novelty of claims 19, 20, 23-34 and 26-44. In particular, it should be noted that the secondary amine derivative of ARC-111 is said to be at least as active as ARC-111.

2. Inventive step

The present application does not meet the criteria of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-44 does not involve an inventive step.

As a matter of fact, the applicant will agree on the fact that claims which are not new cannot be considered as involving any exercise of an inventive activity.

Re Item VIII

Certain observation on the international application

The present application does not meet the requirements of Article 6 PCT because independent claims 1, 19 and 27 are not clear.

As a matter of fact, no definition of the variable R_Z can be found in the above mentioned claims



No. 11-095925-00000-0000

Fecha: 2011-07-29 17:15:02
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 103

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILID.

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GENZYME CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	11 095925
	Solicitud internacional	PCT/US2010/022625
	Fecha inicio fase nacional	30/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

1 4 2 3 4

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

09 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GENZYME CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	11 095925
	Solicitud internacional	PCT/US2010/022625
	Fecha inicio fase nacional	30/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>14235</u>

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **29 SET. 2011**.
adpa11