



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 057**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/10** (2006.01)

**C07D 403/10** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/502** (2006.01)

**A61P 31/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03722792 .3**

96 Fecha de presentación : **29.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1501822**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54

Título: **Derivados de ftalazina.**

30

Prioridad: **30.04.2002 US 376497 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.04.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.04.2011**

73

Titular/es: **KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED**  
**327 Cambridge Science Park, Milton Road**  
**Cambridge CB4 4WG, GB**  
**MAYBRIDGE LIMITED**

72

Inventor/es: **Martin, Niall Morrison Barr;**  
**Smith, Graeme Cameron Murray;**  
**Eversley, Penny Jane;**  
**Cockcroft, Xiao-Ling Fan;**  
**Kerrigan, Frank;**  
**Hoare, Janet y**  
**Dixon, Lesley**

74

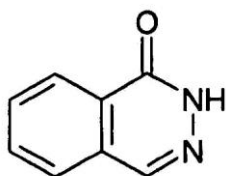
Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 357 057 T3

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

## DESCRIPCIÓN

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a derivados de ftalazinona y a su uso como productos farmacéuticos. En particular, la presente invención se refiere al uso de estos compuestos para inhibir la actividad de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa, también conocida como poli(ADP-ribosa)sintasa y poli-ADP-ribosiltransferasa y denominada comúnmente PARP.
- [0002]** La enzima PARP de mamíferos (una proteína multidominio de 113 kDa) ha sido implicada en la señalización de daños en el ADN a través de su capacidad de reconocer y unirse rápidamente a roturas de ADN monocatenario o bicatenario (D'Amours y col., 1999, *Biochem. J.* 342: 249-268).
- 10 **[0003]** Varias observaciones han llevado a la conclusión de que la PARP participa en diversas funciones relacionadas con el ADN, como amplificación génica, división celular, diferenciación, apoptosis, reparación por escisión de bases del ADN, y también actúa sobre la longitud de los telómeros y la estabilidad cromosómica (d'Adda di Fagagna y col., 1999, *Nature Gen.*, 23(1): 76-80).
- 15 **[0004]** Los estudios sobre el mecanismo por el que la PARP modula la reparación del ADN y otros procesos han demostrado su importancia en la formación de cadenas de poli(ADP-ribosa) dentro del núcleo celular (Althaus, F. R. y Richter, C., 1987, *ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance*, Springer-Verlag, Berlín). La PARP activada y unida al ADN utiliza NAD para sintetizar poli(ADP-ribosa) en diversas proteínas diana nucleares, como la topoisomerasa, las histonas y la PARP misma (Rhun y col., 1998, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245: 1-10). La poli(ADP-ribosil)ación también se ha asociado con la transformación maligna. Por ejemplo, la actividad de la PARP es mayor en los núcleos aislados de fibroblastos transformados con SV40, mientras que tanto las células leucémicas como las células de cáncer de colon muestran mayor actividad enzimática que los leucocitos normales equivalentes y la mucosa del colon (Miwa y col., *Arch. Biochem. Biophys.*, 181: 313-321; Burzio y col., 1975, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149: 933-938; Hirai y col., 1983, *Cancer Res.*, 43: 3441-3446).
- 20 **[0005]** Se ha usado una serie de inhibidores de bajo peso molecular de la PARP para elucidar el papel funcional de la poli(ADP-ribosil)ación en la reparación del ADN. En células tratadas con agentes alquilantes, la inhibición de la PARP conduce a un marcado aumento de la rotura de las cadenas de ADN y la muerte celular (Durkacz y col., 1980, *Nature*, 283: 593-596; Berger, N. A., 1985, *Radiation Research*, 101: 4-14).
- 25 **[0006]** Posteriormente se ha demostrado que tales inhibidores aumentan los efectos de la respuesta a la radiación mediante la supresión de la reparación de un daño potencialmente letal (Ben-Hur y col., 1984, *British Journal of Cancer*, 49 (supl. VI): 34-42; Schlicker y col., 1999, *Int. J. Radiat. Biol.*, 75: 91-100). Se ha descrito que los inhibidores de la PARP son efectivos en la radiosensibilización de células tumorales hipóxicas (documentos US 5.032.617, US 5.215.738 y US 5.041-653).
- 30 **[0007]** Además, los animales con el gen PARP inactivado (PARP  $-/-$ ) muestran inestabilidad genómica en respuesta a agentes alquilantes y radiación  $\gamma$  (Wang y col., 1995, *Genes Dev.*, 9: 509-520; Menissier de Murcia y col., 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 7303-7307).
- 35 **[0008]** También se ha demostrado un papel de la PARP en ciertas enfermedades vasculares, choque séptico, lesiones isquémicas y neurotoxicidad (Cantoni y col., 1989, *Biochim. Biophys. Acta*, 1014: 1-7; Szabo y col., *J. Clin. Invest.*, 100: 723-735). El daño en el ADN por el radical oxígeno que conduce a roturas de la cadena en el ADN, reconocidas posteriormente por la PARP, es uno de los factores de mayor importancia en tales estados de enfermedad, como han demostrado los estudios sobre inhibidores de la PARP (Cosi y col., 1994, *J. Neurosci. Res.*, 39: 38-46; Said y col., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 4688-4692). Más recientemente, se ha demostrado que la PARP desempeña un papel en la patogénesis del choque hemorrágico (Liaudet y col., 2000, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(3): 10203-10208). Muchas de estas enfermedades se producen a consecuencia de enormes pérdidas de células y daño en los tejidos causado por la activación de la PARP.
- 40 **[0009]** También se ha demostrado que la inhibición de la actividad de la PARP bloquea eficazmente una infección retroviral de las células de mamíferos. Se ha observado que tal inhibición de las infecciones por vectores retrovirales recombinantes tiene lugar en diversos tipos celulares diferentes (Gaken y col., 1996, *J. Virology*, 70(6): 3992-4000). Por lo tanto, se han desarrollado inhibidores de la PARP para su uso en tratamientos antivirales y en el tratamiento del cáncer (documento WO 91/18591).
- 45 **[0010]** Además, se ha especulado que la inhibición de la PARP retrasa la aparición de las características del envejecimiento en los fibroblastos humanos (Rattan y Clark, 1994, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 201(2): 665-672). Esto puede estar relacionado con el papel que la PARP desempeña en el control de la función telomérica (d'Adda di Fagagna y col., 1999, *Nature Gen.*, 23(1): 76-80).
- 50 **[0011]** El documento US 5.874.444 describe una serie de inhibidores de la PARP, entre los cuales está la 1(2H)-ftalazinona (100):

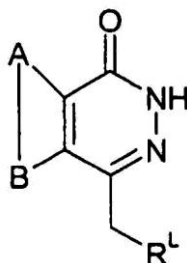


(100)

**[0012]** El equipo de investigación que incluye a los presentes inventores ha descubierto previamente que ciertos derivados de la 1(2*H*)-ftalazinona y otros compuestos relacionados inhiben la actividad de la PARP y estos compuestos se describen en el documento PCT/GB 01/04729, presentado el 25 de octubre de 2001 y en la solicitud de patente de los EE. UU. con el n° de serie 10/021.506, presentada el 30 de octubre de 2001, que se incorporan a este documento por referencia.

**[0013]** Al continuar la investigación, los presentes inventores han descubierto que las clases siguientes de derivados de 1(2*H*)-ftalazinona y compuestos relacionados también inhiben la actividad de la PARP.

**[0014]** El primer aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:

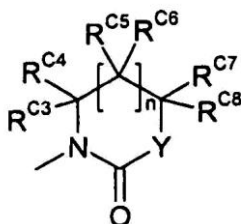


o un isómero, sal o solvato, en la que:

A y B representan conjuntamente un anillo bencénico fusionado;

$R^L$  es un grupo fenilo sustituido en la posición *meta* por el grupo  $R^2$  y sustituido opcionalmente además en la posición *para* por un grupo seleccionado entre halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub>; en que  $R^2$  se selecciona entre:

a)



en que:

n es 0;

Y es  $CR^{C1}R^{C2}$ ;

$R^{C1}$ ,  $R^{C2}$ ,  $R^{C3}$ ,  $R^{C4}$ ,  $R^{C5}$ ,  $R^{C6}$ ,  $R^{C7}$  y  $R^{C8}$  se seleccionan independientemente entre H, R, SR, NHC(=O)OR y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por arilo C<sub>5-7</sub>, en que R es alquilo C<sub>1-10</sub> o arilo C<sub>5-6</sub> sustituido opcionalmente por alquilo C<sub>1-4</sub>;

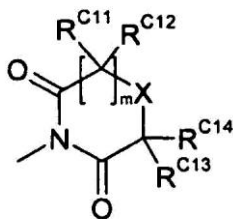
$R^{C4}$  y  $R^{C6}$ ,  $R^{C6}$  y  $R^{C8}$  o  $R^{C8}$  y  $R^{C2}$  pueden formar juntos opcionalmente un enlace doble;

$R^{C1}$  y  $R^{C2}$ ,  $R^{C5}$  y  $R^{C6}$  o  $R^{C7}$  y  $R^{C8}$  pueden formar opcionalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico C<sub>5-7</sub> espirofusionado y

$R^{C5}$  y  $R^{C7}$  o  $R^{C7}$  y  $R^{C1}$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un sistema de

anillos carbocíclico o heterocíclico sustituido opcionalmente con grupos nitro, alquilo C<sub>1-4</sub> o arilo C<sub>5-6</sub>;

b)



en que:

5

m es 0 ó 1;

X se selecciona entre NR<sup>N2</sup> y CR<sup>C9</sup>R<sup>C10</sup>;

R<sup>N2</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente por arilo C<sub>5-7</sub> o heterociclilo C<sub>3-7</sub>;

R<sup>C9</sup>, R<sup>C10</sup>, R<sup>C11</sup>, R<sup>C12</sup>, R<sup>C13</sup> y R<sup>C14</sup> se seleccionan independientemente entre H, R, SR y NHC(=O)OR y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por arilo C<sub>5-7</sub>, en que R es como se ha definido anteriormente;

10

R<sup>C12</sup> y R<sup>C10</sup> o R<sup>C10</sup> y R<sup>C14</sup> pueden formar juntos opcionalmente un enlace doble;

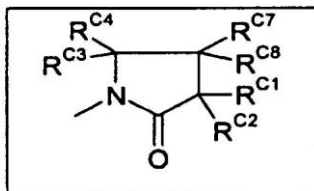
R<sup>C11</sup> y R<sup>C12</sup>, R<sup>C9</sup> y R<sup>C10</sup> o R<sup>C13</sup> y R<sup>C14</sup> pueden formar opcionalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico C<sub>5-7</sub> espirofusionado y

R<sup>C11</sup> y R<sup>C9</sup> o R<sup>C9</sup> y R<sup>C13</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico sustituido opcionalmente con grupos nitro, alquilo C<sub>1-4</sub> o arilo C<sub>5-6</sub>;

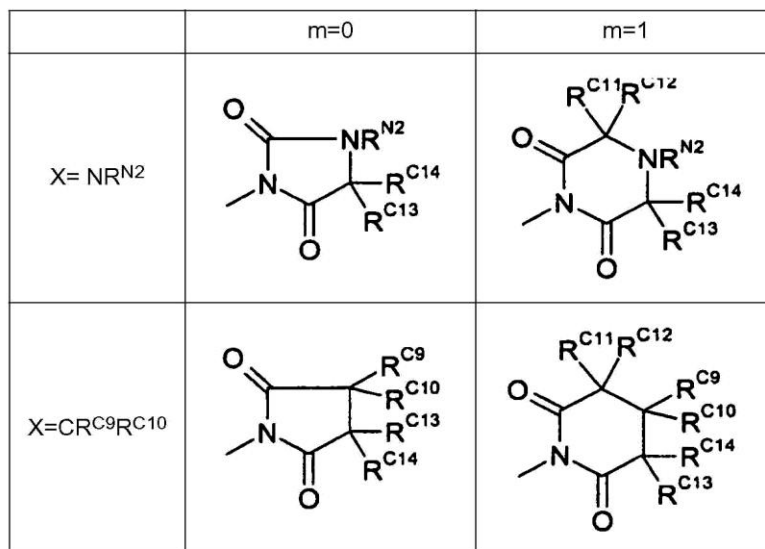
15

en que los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente insaturados.

**[0015]** La estructura de R<sup>2</sup> según se indica anteriormente en a) cuando n es 0 e Y es CR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup> es la siguiente:



**[0016]** Las opciones para la estructura de R<sup>2</sup> según se indica anteriormente en b) cuando m es 0 y X es NR<sup>N2</sup> o CR<sup>C9</sup>R<sup>C10</sup> son las siguientes:



**[0017]** Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

**[0018]** Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto del primer aspecto en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal.

**[0019]** Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto del primer aspecto en la preparación de un medicamento para:

a) el tratamiento de: enfermedades vasculares; choque septicémico; choque hemorrágico; lesiones isquémicas, tanto cerebrales como cardiovasculares; lesiones por reperfusión, neurotoxicidad cerebral y cardiovascular, incluyendo tratamientos agudos y crónicos para la apoplejía y la enfermedad de Parkinson; enfermedades inflamatorias, como artritis; esclerosis múltiple; efectos secundarios de la diabetes; así como el tratamiento agudo de la citotoxicidad después de cirugía cardiovascular;

b) usar como auxiliar en el tratamiento del cáncer o para la potenciación de células tumorales para su tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

**[0020]** En particular, los compuestos según se definen en el primer aspecto de la invención pueden usarse en tratamientos combinados contra el cáncer (o como auxiliares) junto con agentes alquilantes, como metanosulfonato de metilo (MMS), temozolomida y dacarbazina (DTIC), también con inhibidores de la topoisomerasa I, como irinotecan, rubitecan, exatecan, lurtotecan, gimetecan, diflomotecan (homocamptotecinas); así como compuestos que no son silatecanos sustituidos en la posición 7; las 7-sililcamptotecinas BNP 1350; e inhibidores de la topoisomerasa I que no son camptotecinas, como indolocarbazoles y también inhibidores duales de las topoisomerasas I y II, como las benzofenazinas XR 11576/MLN 576 y benzopiridindoos. Tales combinaciones pueden suministrarse, por ejemplo, como preparaciones intravenosas o mediante administración por vía oral, dependiendo del procedimiento de administración preferido para el agente concreto.

## DEFINICIONES

**[0021]** El término "sistema de anillos fusionado", tal como se usa en este documento, se refiere a un sistema que comprende, además del anillo ya definido en la fórmula, uno o más anillos aromáticos o uno o más anillos alifáticos.

**[0022]** El término "anillo aromático" se usa en este documento en el sentido convencional para referirse a una estructura aromática cíclica, es decir, una estructura cíclica con orbitales electrónicos  $n$  deslocalizados.

**[0023]** El anillo aromático fusionado con los anillos centrales, es decir, el formado por -A-B-, R<sup>C5</sup> y R<sup>C7</sup>, R<sup>C7</sup> y R<sup>C1</sup>, R<sup>C11</sup> y R<sup>C9</sup> y R<sup>C9</sup> y R<sup>C13</sup>, puede tener otros anillos aromáticos fusionados (lo que resulta, por ejemplo, en grupos naftilo o antraceno). El(los) anillo(s) aromático(s) puede(n) comprender únicamente átomos de carbono o puede(n) comprender átomos de carbono y uno o más heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el(los) anillo(s) aromático(s) tiene(n) cinco o seis átomos en el anillo.

**[0024]** Opcionalmente, el(los) anillo(s) aromático(s) puede(n) estar sustituido(s). Si un sustituyente mismo comprende un grupo arilo, este grupo arilo no se considera como parte del grupo arilo al que está unido. Por ejemplo, en este documento se considera que el grupo bifenilo es un grupo fenilo (un grupo arilo que comprende un único anillo aromático) sustituido con un grupo fenilo. De manera similar, se considera que el grupo bencilfenilo es un grupo fenilo

(un grupo arilo que comprende un único anillo aromático) sustituido con un grupo bencilo

**[0025]** En un grupo de realizaciones preferidas el grupo aromático comprende un único anillo aromático que tiene cinco o seis átomos de carbono en el anillo, en que los átomos del anillo se seleccionan entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre y en que el anillo está sustituido opcionalmente. Algunos ejemplos de estos grupos incluyen benceno, pirazina, pirrol, tiazol, isoxazol y oxazol. También puede considerarse 2-pirona como un anillo aromático, pero es menos preferido.

**[0026]** Si el anillo aromático tiene seis átomos, preferentemente al menos cuatro o incluso cinco o todos los átomos del anillo son de carbono. Los otros átomos del anillo se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en lo que se prefieren nitrógeno y oxígeno. Los grupos adecuados incluyen un anillo: sin heteroátomos (benceno); con un átomo de nitrógeno en el anillo (piridina); con dos átomos de nitrógeno en el anillo (pirazina, pirimidina y piridazina); con un átomo de oxígeno en el anillo (pirona); y con un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno en el anillo (oxazina).

**[0027]** Si el anillo aromático tiene cinco átomos en el anillo, preferentemente al menos tres, o incluso cuatro o todos los átomos del anillo son de carbono. Los átomos restantes del anillo se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos adecuados incluyen un anillo con: un átomo de nitrógeno en el anillo (pirrol); dos átomos de nitrógeno en el anillo (imidazol, pirazol); un átomo de oxígeno en el anillo (furano); un átomo de azufre en el anillo (tiofeno); un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo (isotiazol o tiazol); un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo (isoxazol u oxazol); dos átomos de nitrógeno y uno de oxígeno (oxadiazol); y cuatro átomos de nitrógeno (tetrazol).

**[0028]** El anillo aromático puede tener uno o más grupos sustituyentes en cualquier posición disponible del anillo. Estos sustituyentes se seleccionan entre nitro, alquilo C<sub>1-4</sub> y arilo C<sub>5-6</sub>.

**[0029]** En este documento, el término "anillo alifático" se usa en el sentido convencional para referirse a una estructura alifática cíclica, es decir, una estructura cíclica que no es aromática.

**[0030]** El anillo alifático fusionado con el anillo central, es decir, el formado por R<sup>C5</sup> y R<sup>C7</sup>, R<sup>C7</sup> y R<sup>C1</sup>, R<sup>C11</sup> y R<sup>C9</sup> y R<sup>C9</sup> y R<sup>C13</sup>, puede tener otros anillos fusionados.

**[0031]** El(los) anillo(s) alifático(s) puede(n) comprender únicamente átomos de carbono (un anillo carbocíclico) o pueden comprender átomos de carbono y uno o más heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el(los) anillo(s) alifático(s) tiene(n) de cinco a siete átomos en el anillo, pero pueden tener más o menos átomos en el anillo.

**[0032]** Opcionalmente, el(los) anillo(s) alifático(s) puede(n) estar sustituidos y los grupos sustituyentes se seleccionan entre halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub> y arilo C<sub>5-6</sub>. En un grupo de realizaciones preferidas el grupo alifático comprende un único anillo alifático que tiene cinco o seis átomos de carbono en el anillo, en que los átomos del anillo se seleccionan entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre y en que el anillo está sustituido opcionalmente. Algunos ejemplos de estos grupos incluyen ciclohexano, ciclohexeno, ciclopentano. Se describen otros ejemplos a continuación en referencia a los grupos de los que derivan grupos heterocíclicos C<sub>3-7</sub>.

**[0033]** Anillos espirofusionados: el término "anillos espirofusionados", tal como se usa en este documento, se refiere a un anillo carbocíclico o heterocíclico que está fusionado con el resto de la molécula a través de un único átomo de carbono. El anillo mismo puede contener solamente átomos de carbono en el anillo y, por consiguiente, ser un anillo carbocíclico o puede contener uno o más heteroátomos y, por lo tanto, ser un anillo heterocíclico. En este documento se proporcionan algunos ejemplos de anillos carbocíclicos y heterocíclicos C<sub>5-7</sub>.

**[0034]** Alquilo: el término "alquilo", tal como se usa en este documento, se refiere a una fracción monovalente obtenida por eliminación de un átomo de hidrógeno de un compuesto hidrocarburo con un número de átomos de carbono especificado, que puede ser alifático o alicíclico o una combinación de estos y que puede estar saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado.

**[0035]** En el contexto de los grupos alquilo, los sufijos (por ejemplo, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-20</sub>, C<sub>2-7</sub>, C<sub>3-7</sub>, etc.) denotan el número de átomos de carbono o el intervalo del número de átomos de carbono. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-4</sub>", tal como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo con uno a cuatro átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen alquilo C<sub>1-4</sub> ("alquilo inferior"), alquilo C<sub>1-7</sub> y alquilo C<sub>1-20</sub>. Nótese que el primer sufijo puede variar en función de otras limitaciones; por ejemplo, para grupos alquilo insaturados, el primer sufijo debe ser al menos 2; para grupos alquilo cíclicos, el primer sufijo debe ser al menos 3; etc.

**[0036]** Algunos ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> lineales saturados incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y n-pentilo (amilo).

**[0037]** Algunos ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> ramificados saturados incluyen, pero no se limitan a isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y neopentilo.

**[0038]** Algunos ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> alicíclicos (carbocíclicos) saturados (también denominados

grupos “cicloalquilo C<sub>3-7</sub>”) incluyen, pero no se limitan a grupos sin sustituir como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, así como grupos sustituidos (por ejemplo, grupos que comprenden tales grupos), como metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetil-ciclopentilo, metilciclohexilo, ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo.

5 **[0039]** Algunos ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> insaturados que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono (también denominados grupos “alqueno C<sub>2-7</sub>”) incluyen, pero no se limitan a etenilo (vinilo, -CH=CH<sub>2</sub>), 2-propenilo (alilo, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), isopropenilo (-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), butenilo, pentenilo y hexenilo.

**[0040]** Algunos ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> insaturados que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono (también denominados grupos “alquino C<sub>2-7</sub>”) incluyen, pero no se limitan a etinilo y 2-propinilo (propargilo).

10 **[0041]** Algunos ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> alicíclicos (carbocíclicos) insaturados que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono (también denominados grupos “cicloalqueno C<sub>3-7</sub>”) incluyen, pero no se limitan a grupos sin sustituir como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, así como grupos sustituidos (por ejemplo, grupos que comprenden tales grupos) como ciclopropenilmetilo y ciclohexenilmetilo.

15 **[0042]** Heterociclilo C<sub>3-20</sub>: el término “heterociclilo C<sub>3-20</sub>”, tal como se usa en este documento, se refiere a una fracción monovalente obtenida por eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de un compuesto heterocíclico C<sub>3-20</sub> no aromático, en que dicho compuesto tiene un anillo o dos o más anillos (por ejemplo, espiro, fusionados, en puente) y con tres a veinte átomos en el anillo, de los que uno a diez son heteroátomos y en que al menos uno de dichos anillos es un anillo heterocíclico. Preferentemente, cada anillo tiene de tres a siete átomos en el anillo, de los cuales uno a cuatro son heteroátomos. “C<sub>3-20</sub>” denota los átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos.

20 **[0043]** Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos C<sub>3-20</sub> con un átomo de nitrógeno en el anillo incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de aziridina, azetidina, azetina, pirrolidina, pirrolina, piperidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina y dihidropirrol (azolina).

25 **[0044]** Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos C<sub>3-20</sub> con un átomo de oxígeno en el anillo incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de oxirano, oxetano, oxolano (tetrahidrofurano), oxol (dihidrofurano), oxano (tetrahidropirano), dihidropirano y pirano. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos C<sub>3-20</sub> sustituidos incluyen azúcares en forma cíclica, por ejemplo, furanosas y piranosas, como por ejemplo, ribosa, lixosa, xilosa, galactosa, sacarosa, fructosa y arabinosa.

30 **[0045]** Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos C<sub>3-20</sub> con un átomo de azufre en el anillo incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de tiolano (tetrahidrotiofeno, tiano) y tetrahidrotiopirano.

**[0046]** Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos C<sub>3-20</sub> con dos átomos de oxígeno en el anillo incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de dioxano, por ejemplo, 1,3-dioxano y 1,4-dioxano.

**[0047]** Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos C<sub>3-20</sub> con dos átomos de nitrógeno en el anillo incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de diazolidina (pirazolidina), pirazolina, imidazolidina, imidazolina y piperazina.

35 **[0048]** Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos C<sub>3-20</sub> con un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de tetrahidrooxazol, dihidrooxazol, tetrahidroisoxazol, dihidroisoxazol, morfolina, tetrahidrooxazina, dihidrooxazina y oxazina.

**[0049]** Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos C<sub>3-20</sub> con un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de oxatiolano y oxatiano.

40 **[0050]** Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos C<sub>3-20</sub> con un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de tiazolina, tiazolidina y tiomorfolina.

**[0051]** Otros ejemplos de grupos heterocíclicos C<sub>3-20</sub> incluyen, pero no se limitan a oxadiazina.

**[0052]** Si el heterociclilo C<sub>3-20</sub> está sustituido, los sustituyentes están en los átomos de carbono o nitrógeno (si están presentes).

45 **[0053]** Heterociclilo C<sub>3-20</sub> que contiene nitrógeno: el término “heterociclilo C<sub>3-20</sub> que contiene nitrógeno”, tal como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> como se ha definido anteriormente con al menos un átomo de nitrógeno en el anillo.

50 **[0054]** Arilo C<sub>5-20</sub>: el término “arilo C<sub>5-20</sub>”, tal como se usa en este documento, se refiere a una fracción monovalente obtenida por eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático C<sub>5-20</sub>, en que dicho compuesto tiene un anillo o dos o más anillos (por ejemplo, fusionados) y con cinco a veinte átomos en el anillo y en que al menos uno de dichos anillos es un anillo aromático. Preferentemente, cada anillo tiene de cinco a siete átomos en el anillo.

**[0055]** Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en los “grupos carboarilo”, en cuyo caso el grupo puede denominarse convenientemente grupo “carboarilo C<sub>5-20</sub>”.

**[0056]** Algunos ejemplos de grupos arilo C<sub>5-20</sub> sin heteroátomos en el anillo (es decir, grupos carboarilo C<sub>5-20</sub>) incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de benceno (es decir, fenilo) (C<sub>6</sub>), naftaleno (C<sub>10</sub>), antraceno (C<sub>14</sub>), fenantreno (C<sub>14</sub>) y pireno (C<sub>16</sub>).

**[0057]** Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre, como en los “grupos heteroarilo”. En este caso, el grupo puede denominarse convenientemente “heteroarilo C<sub>5-20</sub>”, en que “C<sub>5-20</sub>” denota los átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Preferentemente, cada anillo tiene de cinco a siete átomos en el anillo, de los cuales de cero a cuatro son heteroátomos. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo C<sub>5-20</sub> incluyen, pero no se limitan a grupos heteroarilo C<sub>5</sub> derivados de furano (oxol), tiofeno (tiol), pirrol (azol), imidazol (1,3-diazol), pirazol, (1,2-diazol), triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, oxatriazol y tetrazol; y grupos heteroarilo C<sub>6</sub> derivados de isoxazina, piridina (azina), piridazina (1,2-diazina), pirimidina (1,3-diazina; por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) y triazina.

**[0058]** El grupo heteroarilo puede estar unido por medio de un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo.

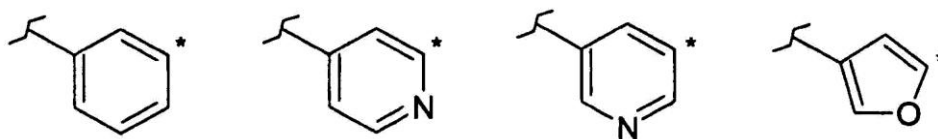
**[0059]** Algunos ejemplos de grupos heteroarilo C<sub>5-20</sub> que comprenden anillos fusionados incluyen, pero no se limitan a grupos heteroarilo C<sub>9</sub> derivados de benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol; grupos heteroarilo C<sub>10</sub> derivados de quinolina, isoquinolina, benzodiazina, piridopiridina; grupos heteroarilo C<sub>14</sub> derivados de acridina y xanteno.

**[0060]** Arilo C<sub>5-7</sub>: el término “arilo C<sub>5-7</sub>”, tal como se usa en este documento, se refiere a una fracción monovalente obtenida por eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de un único anillo aromático C<sub>5-7</sub> con cinco a siete átomos de carbono.

**[0061]** Si todos los átomos del anillo son carbono, el grupo arilo C<sub>5-7</sub> deriva de benceno, es decir, es fenilo. Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a oxígeno, nitrógeno y azufre, como en los “grupos heteroarilo”. En este caso, el grupo puede denominarse convenientemente grupo “heteroarilo C<sub>5-7</sub>”, en que “C<sub>5-7</sub>” denota los átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Hasta cuatro átomos del anillo pueden ser heteroátomos. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo C<sub>5-7</sub> incluyen, pero no se limitan a grupos heteroarilo C<sub>5</sub> derivados de furano (oxol), tiofeno (tiol), pirrol (azol), imidazol (1,3-diazol), pirazol, (1,2-diazol), triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, oxatriazol y tetrazol; y grupos heteroarilo C<sub>6</sub> derivados de isoxazina, piridina (azina), piridazina (1,2-diazina), pirimidina (1,3-diazina; por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) y triazina.

**[0062]** El grupo heteroarilo puede estar unido por medio de un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo.

**[0063]** Sustituido en la posición *meta*: el término “sustituido en la posición *meta*”, tal como se usa en este documento, se refiere a la sustitución del grupo arilo C<sub>5-7</sub> en una posición a dos átomos de distancia de donde el grupo está unido a la fracción central por -CH<sub>2</sub>-. Los grupos siguientes, que solamente se indican a modo de ejemplo, ilustran esta posición mediante el uso de un asterisco:



**[0064]** Alquileno C<sub>1-6</sub>: el término “alquileno C<sub>1-6</sub>”, tal como se usa en este documento, se refiere a una fracción bidentada obtenida por eliminación de dos átomos de carbono diferentes de un compuesto de hidrocarburo alifático (es decir, no cíclico) con uno a seis átomos de carbono y que puede estar saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. Por lo tanto, el término “alquileno” incluye las subclases alquenileno y alquinileno. Algunos ejemplos de estos grupos pueden derivarse de los ejemplos de grupos alquilo indicados anteriormente y, por lo tanto, incluyen: grupos alquileno saturados (por ejemplo, metileno (C<sub>1</sub>), propileno (C<sub>3</sub>)); grupos alquileno lineales saturados (por ejemplo, metileno (C<sub>1</sub>), n-propileno (C<sub>3</sub>)); grupos alquileno ramificados saturados (por ejemplo, isopropileno (C<sub>3</sub>), *terc*-butileno (C<sub>4</sub>)); grupos alquenileno insaturados (por ejemplo, etenileno (-CH=CH-), isopropenileno (-C(CH<sub>3</sub>)=CH-); grupos alquinileno insaturados (por ejemplo etinileno (-C≡C-), 2-propinileno (-CH<sub>2</sub>-C≡C-)).

**[0065]** Los grupos anteriores alquilo C<sub>1-4</sub>, alquileno C<sub>1-6</sub>, heterociclilo C<sub>3-7</sub>, heterociclilo C<sub>3-7</sub> con nitrógeno y arilo C<sub>5-7</sub>, ya sea por sí solos o como parte de otro sustituyente, pueden estar a su vez sustituidos opcionalmente con uno o más grupos monovalentes seleccionados entre ellos mismos (a menos que se indique lo contrario) y los sustituyentes adicionales listados a continuación.



**[0066]** Nitro: -NO<sub>2</sub>.

### OTRAS PREFERENCIAS

**[0067]** Las siguientes preferencias pueden aplicarse a cada aspecto de la presente invención, donde sean aplicables.

5 **[0068]** En la presente invención, el anillo aromático fusionado representado por -A-B- es benceno.

**[0069]** R<sup>L</sup> es un grupo fenilo y preferentemente tiene hasta un sustituyente además del sustituyente definido anteriormente como R<sup>2</sup>.

10 **[0070]** Este sustituyente se selecciona entre halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub>. Se prefieren más los grupos halógenos, siendo flúor el más preferido. Este sustituyente adicional está en la posición *para*, es decir, adyacente a R<sup>2</sup>, y en una posición que está a tres átomos de distancia de donde el grupo está unido a la fracción central por -CH<sub>2</sub>-.

**[0071]** R<sup>2</sup> es preferentemente de la fórmula b).

$$R^2 = a)$$

Y es preferentemente CR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup>.

n es preferentemente 0.

15 **[0072]** R<sup>C1</sup> y R<sup>C2</sup> se seleccionan preferentemente de manera independiente entre H y R (arilo C<sub>5-6</sub> sustituido opcionalmente por alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>), con mayor preferencia entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> y con la máxima preferencia son H.

**[0073]** Se prefiere que ninguno de R<sup>C2</sup>, R<sup>C4</sup>, R<sup>C6</sup> y R<sup>C8</sup> forme un enlace doble y que no haya anillos espirofusionados.

20 **[0074]** También se prefiere que ni R<sup>C5</sup> y R<sup>C7</sup> ni R<sup>C7</sup> y R<sup>C1</sup> formen opcionalmente un sistema de anillos sustituido. Si hay un sistema de anillos sustituido opcionalmente, preferentemente no es aromático y es carbocíclico.

**[0075]** R<sup>C3</sup>, R<sup>C4</sup>, R<sup>C5</sup>, R<sup>C6</sup>, R<sup>C7</sup> y R<sup>C8</sup> se seleccionan preferentemente de manera independiente entre H y R (arilo C<sub>5-6</sub> sustituido opcionalmente por alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>), con mayor preferencia entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> y con la máxima preferencia son H.

25  $R^2 = b)$

X es preferentemente CR<sup>C9</sup>R<sup>C10</sup>.

m es preferentemente 0.

**[0076]** R<sup>N2</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente por arilo C<sub>5-7</sub> o heterociclilo C<sub>3-7</sub>, con mayor preferencia entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir.

30 **[0077]** R<sup>C9</sup> y R<sup>C10</sup> se seleccionan preferentemente de manera independiente entre H y R (arilo C<sub>5-6</sub> sustituido opcionalmente por alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>), con mayor preferencia entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> y con la máxima preferencia son H.

35 **[0078]** Se prefiere que ninguno de R<sup>C10</sup>, R<sup>C12</sup> y R<sup>C14</sup> forme un enlace doble y que no haya anillos espirofusionados. Si hay un enlace doble, preferentemente está formado por R<sup>C10</sup> y R<sup>C14</sup>. Si hay un anillo espirofusionado, preferentemente es carbocíclico y preferentemente está formado por R<sup>C9</sup> y R<sup>C10</sup>.

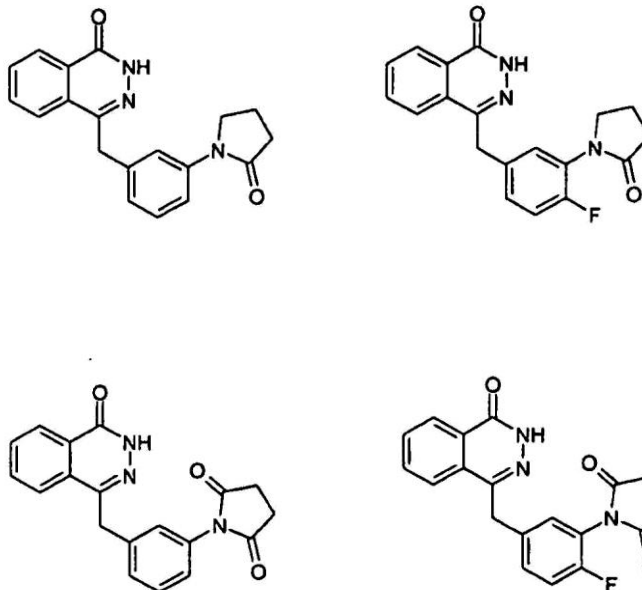
**[0079]** También se prefiere que ni R<sup>C11</sup> y R<sup>C9</sup> ni R<sup>C9</sup> y R<sup>C13</sup> formen opcionalmente un sistema de anillos sustituido. Si hay un sistema de anillos sustituido opcionalmente, preferentemente no es aromático y es carbocíclico y preferentemente está formado por R<sup>C9</sup> y R<sup>C13</sup>.

40 **[0080]** R<sup>C11</sup>, R<sup>C12</sup>, R<sup>C13</sup> y R<sup>C14</sup> se seleccionan preferentemente de manera independiente entre H y R (alquilo C<sub>1-10</sub> o arilo C<sub>5-6</sub> sustituido opcionalmente por alquilo C<sub>1-4</sub>) y con mayor preferencia entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> y fenilo.

**[0081]** Se prefiere que al menos dos de R<sup>C11</sup>, R<sup>C12</sup>, R<sup>C13</sup> y R<sup>C14</sup> sean H y, con mayor preferencia, que tres o cuatro de estos sean H.

### COMPUESTOS

**[0082]** Los compuestos preferidos incluyen, pero no se limitan a:



[0083] Otros compuestos preferidos se ejemplifican a continuación.

[0084] Donde sea apropiado, las preferencias anteriores pueden considerarse combinadas entre sí.

## 5 OTRAS FORMAS INCLUIDAS

[0085] En las anteriores están incluidas las formas iónicas, sales y solvatos bien conocidos de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia a ácido carboxílico (-COOH) incluye también la forma aniónica (carboxilato) (-COO<sup>-</sup>), una sal o un solvato de este. De manera similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N<sup>+</sup>HR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), una sal o un solvato del grupo amino, por ejemplo, un clorhidrato. De manera similar, una referencia a un grupo hidroxilo incluye también la forma aniónica (-O<sup>-</sup>), una sal o un solvato de este.

## ISÓMEROS SALES Y SOLVATOS

[0086] Algunos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares que incluyen, pero no se limitan a formas *cis* y *trans*; formas *E* y *Z*; formas *c*, *t* y *r*; formas *endo* y *exo*; formas *R*, *S* y *meso*; formas *D* y *L*; formas *d* y *l*; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas *syn* y *anti*; formas *synclinal* y *anticlinal*; formas  $\alpha$  y  $\beta$ ; formas axial y ecuatorial; formas de bote, silla, retorcida, de sobre y semisilla; y combinaciones de estas, denominadas colectivamente de ahora en adelante "isómeros" (o "formas isoméricas").

[0087] Si el compuesto está en forma cristalina, puede existir en una serie de formas polimórficas diferentes.

[0088] Nótese que, excepto como se discute a continuación para las formas tautoméricas, se excluyen específicamente del término "isómeros", tal como se usa en este documento, los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, los isómeros que difieren en las conexiones entre los átomos, más que simplemente en la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH<sub>3</sub>, no ha de interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH<sub>2</sub>OH. De manera similar, una referencia a un ortoclorofenilo no ha de interpretarse como una referencia a su isómero estructural, metaclorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras sí que puede incluir formas isoméricas estructurales que pertenecen a esa clase (por ejemplo, alquilo C<sub>1-7</sub> incluye *n*-propilo e isopropilo; butilo incluye *n*, *iso*, *sec* y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye *orto*, *meta* y *para*-metoxifenilo).

[0089] La exclusión anterior no se refiere a las formas tautoméricas, por ejemplo, las formas ceto, enol y enolato como, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol, imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, *N*-nitroso/hidroxiazio y nitro/acinitro.

[0090] Para la presente invención es especialmente pertinente el par tautomérico que existe cuando R<sub>N</sub> es H, ilustrado a continuación:



Nótese que en el término “isómero” se incluyen específicamente compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, como  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, como  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; O puede estar en cualquier forma isotópica, como  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; y similares.

5 **[0091]** A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto concreto incluye todas las formas isoméricas, incluyendo las mezclas (total o parcialmente) racémicas y otras mezclas de estas. Los procedimientos de preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y procedimientos cromatográficos) de tales formas isoméricas son conocidos en la técnica o se obtienen fácilmente por adaptación de los procedimientos expuestos en este documento o procedimientos conocidos, de manera conocida.

10 **[0092]** A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto concreto incluye también las formas iónicas, sales y solvatos de este, por ejemplo, como se discute a continuación, así como sus diferentes formas polimórficas.

15 **[0093]** Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge y col., 1977, “Pharmaceutical Acceptable Salts”, J. Pharm. Sci., vol. 66, págs. 1-19.

20 **[0094]** Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser  $-\text{COO}^-$ ), puede formarse una sal con un catión adecuado. Algunos ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a iones de metal alcalino como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes alcalinotérreos como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  y otros cationes como  $\text{Al}^{3+}$ . Algunos ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan al ión amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) e iones amonio sustituidos (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ).

25 **[0095]** Algunos ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión amonio cuaternario común es  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .

30 **[0096]** Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo,  $-\text{NH}_2$  puede ser  $-\text{NH}_3^+$ ), puede formarse una sal con un anión adecuado. Algunos ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de los ácidos inorgánicos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso. Algunos ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de los ácidos orgánicos siguientes: acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, palmítico, láctico, málico, pamoico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, aspártico, benzoico, cinámico, pirúvico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, valérico y glucónico. Algunos ejemplos de aniones poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a aquellos derivados de los ácidos poliméricos siguientes: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

35 **[0097]** Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar un solvato correspondiente del compuesto activo. El término “solvato” se usa en este documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal del compuesto activo) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede denominarse convenientemente hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

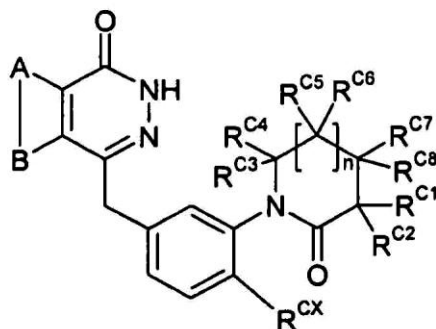
## ACRÓNIMOS

40 **[0098]** Por conveniencia, muchas fracciones químicas se representan mediante abreviaturas bien conocidas que incluyen, pero no se limitan a metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (nPr), isopropilo (iPr), n-butilo (nBu), *terc*-butilo (tBu), n-hexilo (nHex), ciclohexilo (cHex), fenilo (Ph), bifenilo (biPh), bencilo (Bn), naftilo (naph), metoxi (MeO), etoxi (EtO), benzoilo (Bz) y acetilo (Ac).

45 **[0099]** Por conveniencia, muchos compuestos químicos se representan mediante abreviaturas bien conocidas que incluyen, pero no se limitan a metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol (i-PrOH), metiletilcetona (MEK), éter o dietiléter ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), ácido acético (AcOH), diclorometano (cloruro de metileno, DCM), ácido trifluoroacético (TFA), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF) y dimetilsulfóxido (DMSO).

## SÍNTESIS

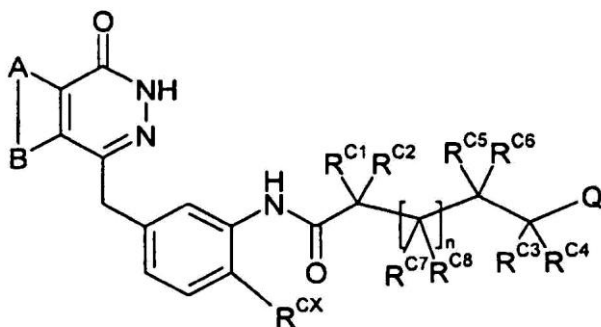
[0100] Los compuestos de la presente invención en los que  $R_L$  es un grupo fenilo sustituido en la posición *meta* por el grupo  $R^2$  y opcionalmente sustituido adicionalmente, en que  $R^2$  es el grupo (a) e Y es  $CR^{C1}R^{C2}$  y que, por lo tanto, pueden representarse por la fórmula 1:



Fórmula 1

5

en la que  $R^{C1}$ ,  $R^{C2}$ ,  $R^{C3}$ ,  $R^{C4}$ ,  $R^{C5}$ ,  $R^{C6}$ ,  $R^{C7}$ ,  $R^{C8}$ , A, B y n son como se han definido previamente y  $R^{CX}$  es un grupo seleccionado entre halógeno y alcoxi  $C_{1-4}$ , por ejemplo flúor, pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 2:

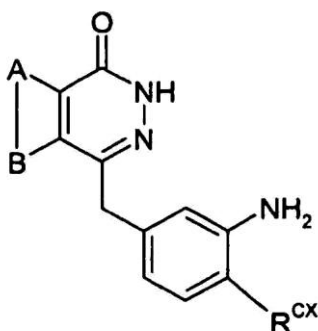


Fórmula 2

10

en la que  $R^{C1}$ ,  $R^{C2}$ ,  $R^{C3}$ ,  $R^{C4}$ ,  $R^{C5}$ ,  $R^{C6}$ ,  $R^{C7}$ ,  $R^{C8}$ ,  $R^{CX}$ , A, B y n son como se han definido previamente y Q es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno como cloro, con una base, por ejemplo etóxido de sodio, en un disolvente, por ejemplo etanol, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

[0101] Los compuestos de la fórmula 2 pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 3:



Fórmula 3

15

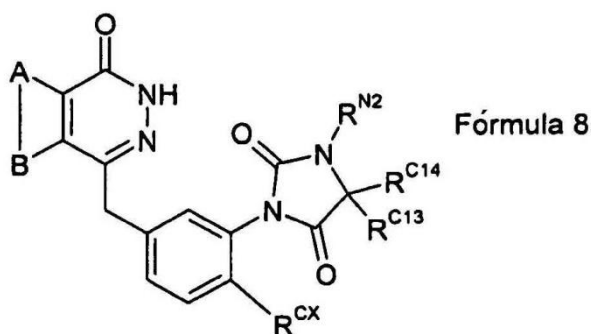
en la que  $R^{CX}$ , A y B son como se han definido previamente, con un compuesto disponible comercialmente o fácilmente accesible de la fórmula  $QCR^{C3}R^{C4}CR^{C5}R^{C6}(CR^{C7}R^{C8})_nCR^{C1}R^{C2}COZ$ , en la que  $R^{C1}$ ,  $R^{C2}$ ,  $R^{C3}$ ,  $R^{C4}$ ,  $R^{C5}$ ,  $R^{C6}$ ,  $R^{C7}$ ,  $R^{C8}$  y Q son como se han definido previamente y Z es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno como cloro, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, en presencia de un disolvente, por ejemplo diclorometano o dioxano, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

20

[0102] Los compuestos de la fórmula 2 pueden sintetizarse también por reacción de un compuesto de la fórmula 3 con un compuesto disponible comercialmente o fácilmente accesible de la fórmula  $QCR^{C3}R^{C4}CR^{C5}R^{C6}(CR^{C7}R^{C8})_nCR^{C1}R^{C2}CO_2H$  en presencia de un sistema reactivo de acoplamiento, por ejemplo

clorhidrato de (dimetilaminopropil) etilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, en presencia de un disolvente, por ejemplo diclorometano, dimetilformamida o dimetilacetamida, en presencia de una base, por ejemplo diisopropiletilamina, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

- 5 **[0103]** Los compuestos de la presente invención en los que  $R_L$  es un grupo fenilo sustituido en la posición *meta* por el grupo  $R^2$  y sustituido opcionalmente además en la posición *para* por un grupo seleccionado entre halógeno y alcoxi  $C_{1-4}$ , en que  $R^2$  es el grupo (b),  $m$  es 0 y  $X$  es  $NR^{N2}$  y que, por lo tanto, pueden representarse por la fórmula 8:

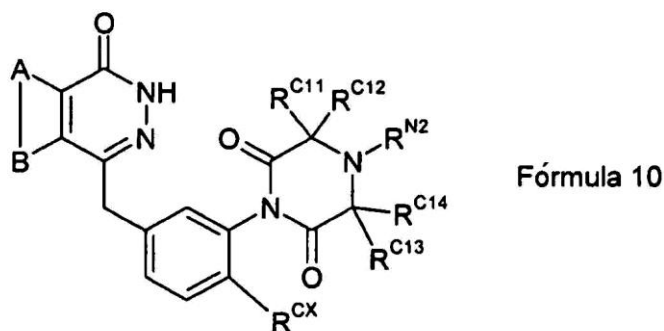


- 10 en la que  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$ ,  $R^{CX}$ , A y B son como se han definido previamente y  $R^{N2}$  es alquilo  $C_{1-10}$  sustituido opcionalmente o arilo  $C_{5-7}$  sustituido opcionalmente, pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 8 en el que  $R^{N2}$  es H con un agente alquilante de la fórmula  $R^{N2}Q$  en la que Q es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno como bromo, en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

- 15 **[0104]** Los compuestos de la fórmula 8 en los que  $R^{N2}$  es H pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 3 con un compuesto disponible comercialmente o fácilmente accesible de la fórmula  $EtO_2C.NH.CR^{C13}R^{C14}.CO_2Et$ , en la que  $R^{C13}$  y  $R^{C14}$  son como se han definido previamente, opcionalmente en un disolvente, por ejemplo xileno, a una temperatura en el intervalo de 0-200°C.

- 20 **[0105]** Los compuestos de la fórmula 8 en los que  $R^{N2}$  es H pueden sintetizarse también por reacción de un compuesto de la fórmula 3 con un compuesto disponible comercialmente o fácilmente accesible de la fórmula  $OCN.CR^{C13}R^{C14}.CO_2Et$  en la que  $R^{C13}$  y  $R^{C14}$  son como se han definido previamente, opcionalmente en un disolvente, por ejemplo xileno, a una temperatura en el intervalo de 0-200°C.

**[0106]** Los compuestos de la presente invención en los que  $R_L$  es un grupo fenilo sustituido en la posición *meta* por el grupo  $R^2$  y sustituido opcionalmente además en la posición *para* por un grupo seleccionado entre halógeno y alcoxi  $C_{1-4}$ , en que  $R^2$  es el grupo (b),  $m$  es 1 y  $X$  es  $NR^{N2}$  y que, por lo tanto, pueden representarse por la fórmula 10:

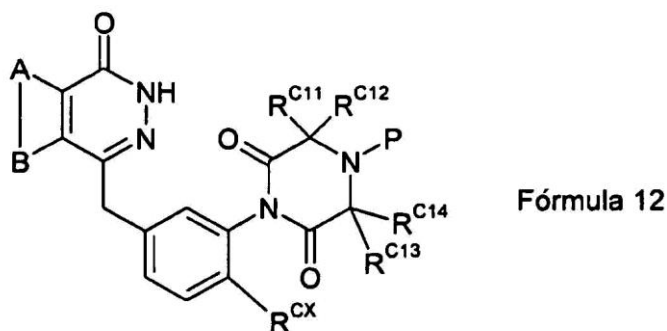


- 25 en la que  $R^{CX}$ ,  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$ , A y B son como se han definido previamente y  $R^{N2}$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente por arilo  $C_{5-7}$  o alquilo  $C_{1-10}$  o arilo  $C_{5-7}$  sustituido opcionalmente, pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 10 en el que  $R^{N2}$  es H con un agente alquilante de la fórmula  $R^{N2}Q$ , en la que Q es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno como bromo, en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado. En el caso de determinados grupos arilo  $C_{5-7}$ , pueden requerirse catalizadores de paladio (Buchwald chemistry) para que se efectúe la transformación.

- 30 **[0107]** Los compuestos de la fórmula 10 en los que  $R^{CX}$ ,  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$ , A y B son como se han definido previamente y  $R^{N2}$  es un alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente por arilo  $C_{5-7}$  de la fórmula  $-CHR^{C20}R^{C21}$  pueden

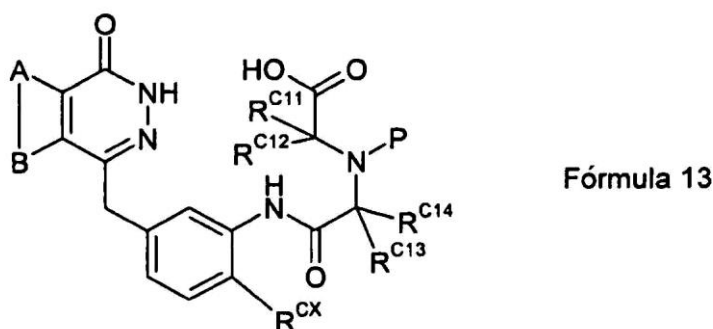
5 sintetizarse también por alquilación reductora de un compuesto de la fórmula 10 en el que  $R^{N2}$  es H con un aldehído o cetona de la fórmula  $R^{C20}R^{C21}CO$ , en la que  $R^{C20}$  y  $R^{C21}$  son H, un alquilo  $C_{1-4}$  o arilo  $C_{5-7}$ , en presencia de un agente reductor, por ejemplo cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente, por ejemplo metanol o 1,2-dicloroetano, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido acético, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

[0108] Los compuestos de la fórmula 10 en los que  $R^{C8}$  es H pueden sintetizarse por desprotección de un compuesto de la fórmula 12:

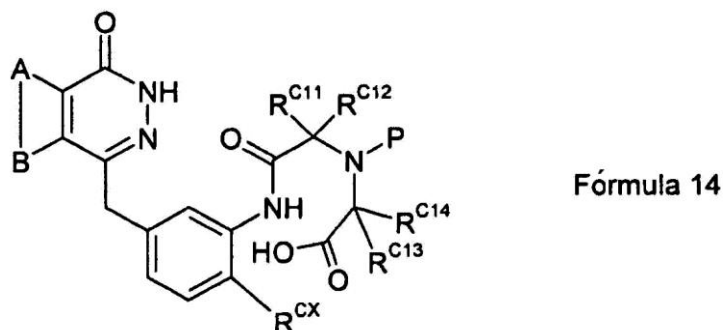


10 en la que  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$ ,  $R^{CX}$ , A y B son como se han definido previamente y P es un grupo aminoprotector, por ejemplo un grupo bencilo o *tert*-butoxicarbonilo, en las condiciones de reacción apropiadas para la eliminación del grupo protector, por ejemplo hidrogenólisis catalítica mediante hidrógeno gaseoso o una fuente de hidrógeno *in situ*, por ejemplo formiato de amonio y un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbono o un ácido como ácido trifluoroacético

[0109] Los compuestos de la fórmula 12 pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 13:



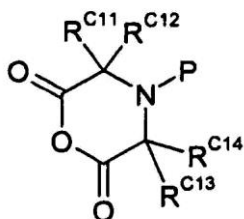
15 o un compuesto de la fórmula 14:



20 o mezclas de estos, en que  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$ ,  $R^{CX}$ , A y B son como se han definido previamente, con un sistema reactivo de acoplamiento, por ejemplo clorhidrato de (dimetilaminopropil)etilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol o tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, en presencia de un disolvente, por ejemplo diclorometano, dimetilformamida o dimetilacetamida, en presencia de una base, por ejemplo diisopropiletilamina, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

[0110] Los compuestos de las fórmulas 13, 14 o mezclas de estos pueden sintetizarse por reacción de un

compuesto de la fórmula 3 con un compuesto disponible comercialmente o fácilmente accesible de la fórmula 15:



Fórmula 15

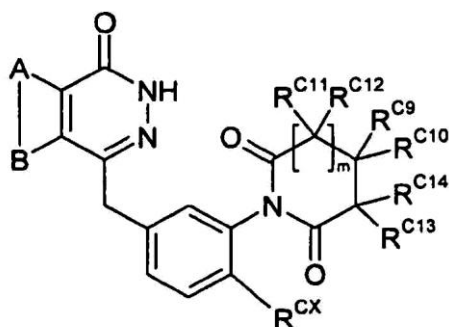
en la que  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$  y P son como se han definido previamente, en presencia de un disolvente, por ejemplo tolueno o acetonitrilo, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

5 [0111] Los compuestos de la fórmula 12 pueden sintetizarse también directamente por reacción de un compuesto de la fórmula 3 con un compuesto de la fórmula 15 en presencia de un disolvente, por ejemplo ácido acético, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

10 [0112] Los compuestos de la fórmula 12 pueden sintetizarse también directamente por reacción de un compuesto de la fórmula 3 con un compuesto disponible comercialmente o fácilmente accesible de la fórmula  $HO_2C.CR^{C11}R^{C12}.NP.CR^{C13}R^{C14}.CO_2H$ , en la que  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$  y P son como se han definido previamente, opcionalmente en presencia de un sistema reactivo de acoplamiento, por ejemplo clorhidrato de (dimetilaminopropil) etilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo diclorometano, dimetilformamida o dimetilacetamida, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo diisopropiletilamina, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado o, en ausencia de disolvente, en el intervalo desde 0°C hasta 250°C.

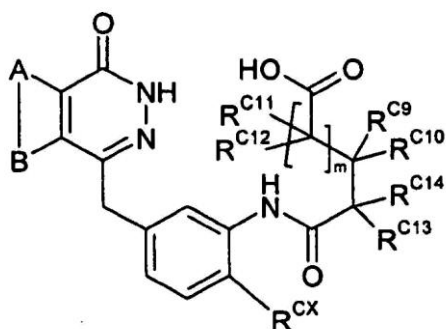
15 [0113] En los casos en que los sustituyentes sean compatibles con las metodologías elegidas, los compuestos de las fórmulas 10 y 11 pueden sintetizarse también usando las metodologías descritas anteriormente para la síntesis de los compuestos de la fórmula 12.

20 [0114] Los compuestos de la presente invención en los que  $R_L$  es un grupo fenilo sustituido en la posición *meta* por el grupo  $R^2$  y sustituido opcionalmente además en la posición *para* por un grupo seleccionado entre halógeno y alcoxi  $C_{1-4}$ , en que  $R^2$  es el grupo (b) y X es  $CR^{C9}R^{C10}$  y que, por lo tanto, pueden representarse por la fórmula 16:



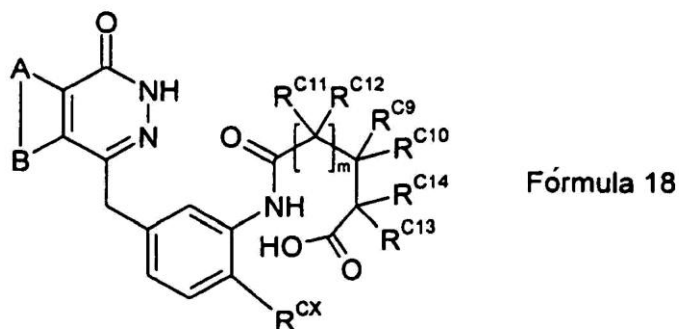
Fórmula 16

en la que  $R^{C9}$ ,  $R^{C10}$ ,  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$ ,  $R^{CX}$ , A y B son como se han definido previamente, pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 17:



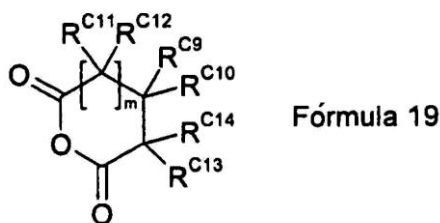
Fórmula 17

o un compuesto de la fórmula 18:



o mezclas de estos, en que  $R^{C9}$ ,  $R^{C10}$ ,  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$ ,  $R^{CX}$ , A, B y m son como se han definido previamente, con un sistema reactivo de acoplamiento, por ejemplo clorhidrato de (dimetilaminopropil)etilcarbodiimida/hidroxibenzo-triazol o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en presencia de un disolvente, por ejemplo diclorometano, dimetilformamida o dimetilacetamida, en presencia de una base, por ejemplo diisopropiletilamina, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

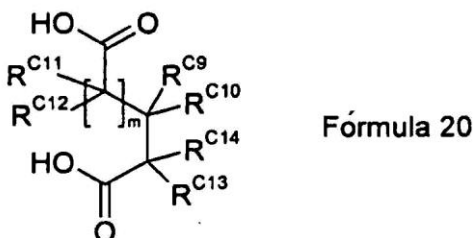
**[0115]** Los compuestos de las fórmulas 17, 18 o mezclas de estos pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 3 con un compuesto disponible comercialmente o fácilmente accesible de la fórmula 19:



en la que  $R^{C9}$ ,  $R^{C10}$ ,  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$ ,  $R^{CX}$ , A, B y m son como se han definido previamente, en un disolvente, por ejemplo tolueno, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

**[0116]** Los compuestos de la fórmula 16 pueden sintetizarse también directamente por reacción de un compuesto de la fórmula 3 con un compuesto de la fórmula 19 en presencia de un disolvente, por ejemplo ácido acético, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

**[0117]** Los compuestos de la fórmula 16 pueden sintetizarse también directamente por reacción de un compuesto de la fórmula 3 con un compuesto disponible comercialmente o fácilmente accesible de la fórmula 20:



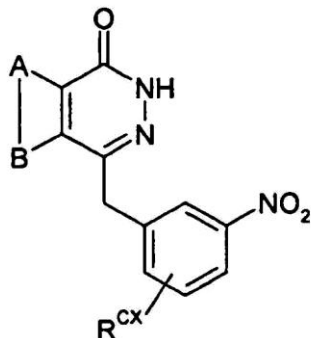
en la que en el que  $R^{C9}$ ,  $R^{C10}$ ,  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$  y m son como se han definido previamente, opcionalmente en presencia de un sistema reactivo de acoplamiento, por ejemplo clorhidrato de (dimetilaminopropil)etilcarbodiimida/hidroxibenzo-triazol o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo diclorometano, dimetilformamida o dimetilacetamida, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo diisopropiletilamina, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado o, en ausencia de disolvente, en el intervalo desde 0°C hasta 250°C.

**[0118]** Los compuestos de las fórmulas 17 o 18 pueden sintetizarse también mediante la metodología anterior, pero con el uso de un análogo monoprottegido de un compuesto de la fórmula 20, por ejemplo un monoéster, y la



desprotección posterior del amidoéster intermedio resultante.

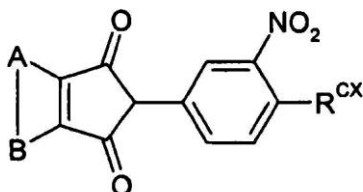
**[0119]** Los compuestos de la fórmula 3 pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 21:



**Fórmula 21**

5 en la que  $R^{CX}$ , A y B son como se han definido previamente, con un agente reductor, por ejemplo cloruro de estaño, tricloruro de titanio, polvo de hierro/cloruro de amonio o hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado, por ejemplo paladio sobre carbono, en presencia de un disolvente, por ejemplo etanol y/o agua, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado, opcionalmente a una presión superior a una atmósfera (101,325 kPa).

10 **[0120]** En los casos en que la naturaleza del sustituyente  $R^{CX}$  sea compatible con las metodologías usadas, los compuestos de la fórmula 21 pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 22:

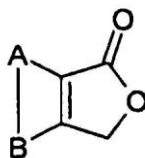


**Fórmula 22**

en la que  $R^{CX}$ , A y B son como se han definido previamente, con hidrato de hidrazina, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo etanol, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente o reactivo usados.

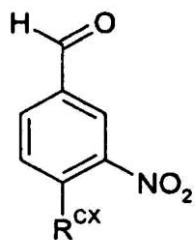
15 **[0121]** En los casos en que la naturaleza del sustituyente  $R^{CX}$  sea compatible con las metodologías usadas, los compuestos de la fórmula 3 pueden sintetizarse también directamente a partir de un compuesto de la fórmula 22 por reacción con hidrato de hidrazina, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo etanol, a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente o reactivo usado.

**[0122]** Los compuestos de la fórmula 22 pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 23:



**Fórmula 23**

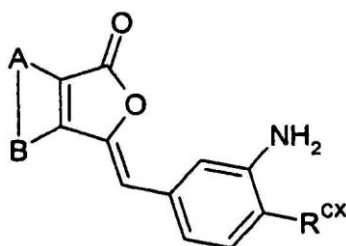
20 en la que A y B son como se han definido previamente, con un compuesto disponible comercialmente o fácilmente accesible de la fórmula 24:



Fórmula 24

en presencia de una base, por ejemplo metóxido de sodio, hexametildisilazida de litio o trietilamina, en presencia de un disolvente, por ejemplo metanol o tetrahidrofurano, a una temperatura en el intervalo desde  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

- 5 [0123] Los compuestos de la fórmula 3 pueden sintetizarse también por reacción de un compuesto de la fórmula 25:

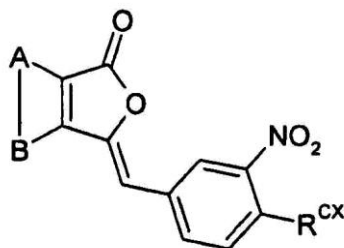


Fórmula 25

10

en la que  $\text{R}^{\text{CX}}$ , A y B son como se han definido previamente, con hidrato de hidrazina, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo etanol, a una temperatura en el intervalo desde  $0^{\circ}\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente o reactivo usado.

- [0124] Los compuestos de la fórmula 25 pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 26:

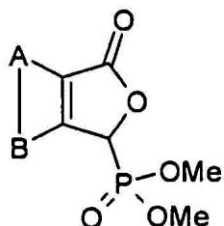


Fórmula 26

15

en la que  $\text{R}^{\text{CX}}$ , A y B son como se han definido previamente, con un agente reductor, por ejemplo cloruro de estaño, tricloruro de titanio, polvo de hierro/cloruro de amonio o hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación apropiado, por ejemplo paladio sobre carbono, en presencia de un disolvente, por ejemplo etanol y/o agua, a una temperatura en el intervalo desde  $0^{\circ}\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente usado, opcionalmente a una presión superior a una atmósfera (101,325 kPa).

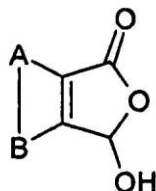
- [0125] Los compuestos de la fórmula 26 pueden sintetizarse por reacción de un compuesto de la fórmula 27:



Fórmula 27

en la que A y B son como se ha definido previamente, con un compuesto de la fórmula 24, en presencia de una base, por ejemplo metóxido de sodio, hexametildisilazida de litio o trietilamina, en presencia de un disolvente, por ejemplo metanol o tetrahidrofurano, a una temperatura en el intervalo desde -80°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

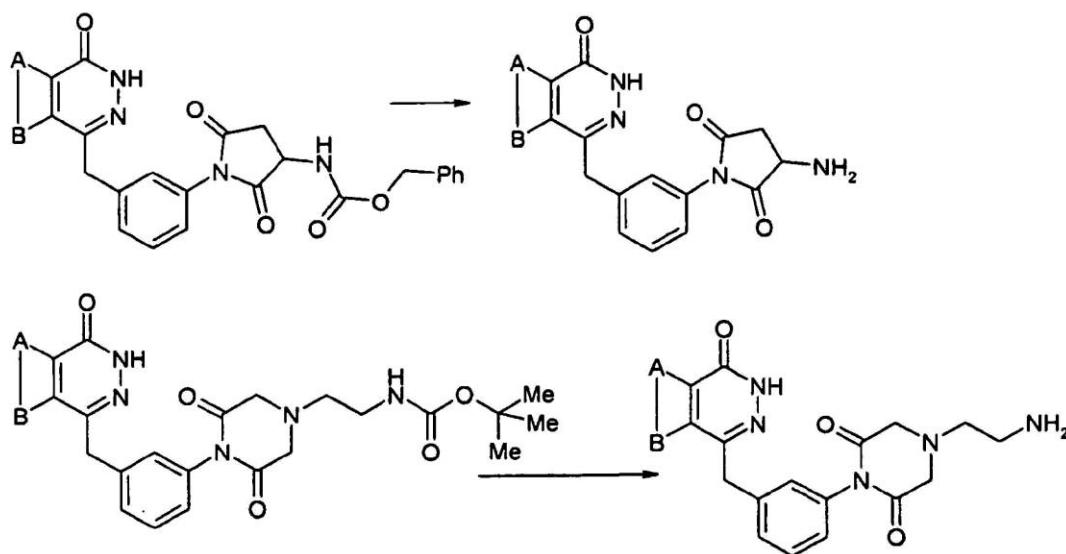
- 5 **[0126]** Los compuestos de la fórmula 27 pueden sintetizarse por reacción de un compuesto disponible comercialmente o fácilmente accesible de la fórmula 28:



Fórmula 28

- 10 en la que A y B son como se ha definido previamente, con fosfito de dimetilo y una base, por ejemplo metóxido de sodio, en un disolvente, por ejemplo metanol, a una temperatura en el intervalo desde -10°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

**[0127]** Además, en el caso de que un compuesto de la presente invención contenga un grupo funcional adecuado para las reacciones químicas de "interconversión de grupos funcionales" empleadas comúnmente, la invención también reivindica los productos de tales reacciones químicas. Algunos ejemplos pertinentes se muestran a continuación en el esquema 1:



Esquema 1

15

## USO

**[0128]** La presente invención proporciona compuestos activos específicamente en la inhibición de la actividad de la PRAP.

- 20 **[0129]** El término "activo", tal como se usa en este documento, se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la actividad de la PARP e incluye específicamente tanto compuestos con actividad intrínseca (fármacos), como profármacos de tales compuestos, en que dichos profármacos pueden mostrar poca o ninguna actividad por sí mismos.

**[0130]** En los ejemplos a continuación se describe un ensayo que puede usarse de manera conveniente para evaluar la inhibición de la PARP efectuada por un compuesto concreto.

- 25 **[0131]** Además, la presente invención proporciona un procedimiento de inhibición de la actividad de la PARP en una célula que comprende la puesta en contacto de dicha célula con una cantidad efectiva de un compuesto activo, preferentemente en forma de una composición farmacéuticamente aceptable. Un procedimiento semejante puede

practicarse *in vitro* o *in vivo*.

**[0132]** Por ejemplo, es posible cultivar *in vitro* una muestra de células, poner dichas células en contacto con un compuesto activo y observar el efecto del compuesto sobre esas células. Como ejemplo de "efecto", puede determinarse la extensión de la reparación del ADN efectuada en un cierto tiempo. En los casos en que se observa que el compuesto activo ejerce una influencia en las células, este puede usarse como marcador de pronóstico o de diagnóstico de la eficacia del compuesto en los procedimientos de tratamiento de un paciente portador de células del mismo tipo celular.

**[0133]** El término "tratamiento", tal como se usa en este documento en el contexto de tratar una enfermedad, se refiere generalmente al tratamiento y la terapia, ya sea de un humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en los que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo la inhibición del progreso de la enfermedad, e incluye una reducción en la velocidad del progreso, una detención del progreso, la mejora de la enfermedad y la curación de la enfermedad. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis).

**[0134]** El término "auxiliar", tal como se usa en este documento, se refiere al uso de los compuestos activos conjuntamente con recursos terapéuticos conocidos. Tales recursos incluyen regímenes citotóxicos de fármacos y/o radiación ionizante, como se usan en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

**[0135]** Los compuestos activos pueden usarse también como aditivos de cultivos celulares para inhibir la PARP, por ejemplo, con el fin de radiosensibilizar las células a tratamientos conocidos de quimioterapia o de radiación ionizante *in vitro*.

**[0136]** Los compuestos activos pueden usarse también como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, con el fin de determinar la probabilidad de que un huésped candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

## ADMINISTRACIÓN

**[0137]** El compuesto activo o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periféricamente o en el sitio de acción deseado, incluyendo pero sin limitarse a la vía oral (por ejemplo, por ingestión); la vía tópica (que incluye, por ejemplo la vía transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual); la vía pulmonar (por ejemplo, por tratamiento de inhalación o insuflación por medio de, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o de la nariz); la vía rectal; la vía vaginal; la vía parenteral, por ejemplo por inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, supraaracnoidea e intraesternal; por implante de un depósito, por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular.

**[0138]** El sujeto puede ser un eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), un primate, simio (por ejemplo, un mono inferior o un mono antropomorfo), un mono inferior (por ejemplo, tití, babuino), un mono antropomorfo (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un humano.

## FORMULACIONES

**[0139]** Aunque es posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) que comprende al menos un compuesto activo como se ha definido anteriormente junto con uno o más vehículos, coadyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

**[0140]** Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas como se han definido anteriormente y procedimientos de preparación de una composición farmacéutica que comprenden la mezcla de al menos un compuesto activo como se ha definido anteriormente junto con uno o más vehículos, excipientes, tampones, coadyuvantes, estabilizantes u otros materiales farmacéuticamente aceptables, como se describen en este documento.

**[0141]** El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en este documento, se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, en correspondencia con una relación razonable entre beneficio y riesgo. Todo vehículo, excipiente, etc., debe ser también "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

**[0142]** Los vehículos, excipientes, etc., adecuados pueden encontrarse en los textos farmacéuticos estándar, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., EE. UU., 1990.

- 5 **[0143]** Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia. Tales procedimientos incluyen la etapa de asociar el compuesto activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan por asociación uniforme e íntima del compuesto activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, en caso necesario, se da forma al producto.
- [0144]** Las formulaciones pueden estar en forma de líquidos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, jarabes, comprimidos, pastillas para chupar, gránulos, polvos, cápsulas, sobres, píldoras, ampollas, supositorios, pesarios, pomadas, geles, pastas, cremas, pulverizaciones, vaporizaciones, espumas, lociones, aceites, bolos, electuarios o aerosoles.
- 10 **[0145]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía oral (por ejemplo, por ingestión) pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, sobres o comprimidos, en que cada una contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo; como polvos o gránulos; como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; como un bolo; como un electuario; o como una pasta.
- 15 **[0146]** Un comprimido puede prepararse por los procedimientos convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos pueden prepararse por compresión del compuesto activo en una máquina adecuada en una forma suelta como polvos o gránulos, mezclados opcionalmente con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma de acacia, sorbitol, goma tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); desintegrantes (por ejemplo, glicolato de sodio y almidón, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada); tensioactivos, dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio); y conservantes (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de metilo, *p*-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico). Los comprimidos moldeados pueden prepararse por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto pulverizado y humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o marcarse con una muesca y pueden formularse de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del compuesto activo que contienen mediante, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado.
- 20 **[0147]** Opcionalmente, los comprimidos pueden proveerse de un recubrimiento entérico para que la liberación tenga lugar en partes del tracto gastrointestinal diferentes del estómago.
- 25 **[0148]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía tópica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual) pueden formularse como pomada, crema, suspensión, loción, polvo, disolución, pasta, gel, spray, aerosol o aceite. Alternativamente, una formulación puede comprender un parche o un apósito, como un vendaje o una tira adhesiva impregnada con los compuestos activos y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes.
- 30 **[0149]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el compuesto activo en una base con sabor, normalmente sacarosa o goma de acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el compuesto activo en una base inerte como gelatina y glicerina o sacarosa y goma de acacia; y enjuagues bucales que comprenden el compuesto activo en un vehículo líquido adecuado.
- 35 **[0150]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía tópica en el ojo incluyen también colirios en los que el compuesto activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso para el compuesto activo.
- 40 **[0151]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , que se administra de la manera en que se toma rapé, es decir por inhalación rápida a través de las vías nasales del polvo contenido en un recipiente colocado cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido para la administración, por ejemplo, como pulverizador nasal, gotas nasales o para administración en aerosol por medio de un nebulizador incluyen disoluciones acuosas u oleosas del compuesto activo.
- 45 **[0152]** Las formulaciones adecuadas para la administración por inhalación incluyen aquellas presentadas como un spray aerosol en un envase presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.
- 50 **[0153]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía tópica por la piel incluyen pomadas, cremas y emulsiones. Si se formula en una pomada, el compuesto activo puede emplearse opcionalmente con una base para pomadas parafínica o miscible con agua. Alternativamente, los compuestos activos pueden formularse en una crema con una base para cremas de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base para cremas puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol con dos o más grupos hidroxilo, como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de estos. Deseablemente, las formulaciones tópicas pueden incluir un compuesto que mejore la absorción o penetración del compuesto activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Algunos ejemplos de tales mejoradores de la penetración
- 55

dérmica incluyen dimetilsulfóxido y otros análogos relacionados.

**[0154]** Cuando se formula como una emulsión tópica, la fase oleosa puede comprender opcionalmente solo un emulsionante (conocido también como emulgente) o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, grasa y aceite. Preferentemente, un emulsionante hidrófilo se incluye junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Se prefiere también incluir a la vez un aceite y una grasa. Conjuntamente, el(los) emulsionante(s), con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y/o la grasa constituyen la denominada base emulsionante para pomadas que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de cremas.

**[0155]** Los emulsionantes y estabilizantes de emulsiones adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerina y laurilsulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la obtención de las propiedades cosméticas deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites de uso probable en las formulaciones de emulsiones farmacéuticas puede ser muy baja. Por lo tanto, preferentemente la crema debe ser un producto no grasiento, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar pérdidas en tubos u otros envases. Pueden usarse ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, como diisoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicoldiéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, en que los ésteres preferidos son los tres últimos. Estos pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión como parafina blanda blanca y/o otros aceites minerales.

**[0156]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía rectal pueden presentarse como supositorios con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de coco o un salicilato.

**[0157]** Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en espray que contienen, además del compuesto activo, vehículos conocidos en la técnica como apropiados.

**[0158]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía parenteral (por ejemplo, por inyección, incluyendo cutánea, subcutánea, intramuscular, intravenosa, e intradérmica) incluyen disoluciones para inyección estériles, acuosas y no acuosas, isotónicas, apirógenas, que pueden contener antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos y solutos que hacen que la disolución sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes, así como liposomas u otros sistemas microparticulados, diseñados para dirigir el compuesto a los componentes sanguíneos o a uno o más órganos. Algunos ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para usar en tales formulaciones incluyen cloruro de sodio para inyección, disolución de Ringer o disolución de Ringer con lactato para inyección. Típicamente, la concentración del compuesto activo en la disolución es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en envases sellados monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado), que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos. Las formulaciones pueden estar en forma de liposomas u otros sistemas microparticulados, diseñados para dirigir el compuesto activo a los componentes sanguíneos o a uno o más órganos.

## DOSIFICACIÓN

**[0159]** Se apreciará que la dosificación apropiada de los compuestos activos y las composiciones que comprenden los compuestos activos puede variar de un paciente a otro. Por lo general, la determinación de la dosificación óptima implicará equilibrar el nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales de los tratamientos de la presente invención. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores que incluyen, pero no se limitan a la actividad del compuesto concreto, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación y la edad, sexo, peso, estado, salud general e historial médico previo del paciente. En última instancia, la cantidad del compuesto y la vía de administración quedarán a discreción del médico aunque, por lo general, la dosificación será la necesaria para alcanzar concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin causar efectos secundarios sustancialmente dañinos o perjudiciales.

**[0160]** La administración *in vivo* puede efectuarse en una dosis, de manera continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) en el transcurso del tratamiento. Los procedimientos para la determinación de las vías y dosis de administración más efectivas son bien conocidos por los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para el tratamiento, el propósito del tratamiento, las células diana que se tratan y el sujeto que se trata. Es posible llevar a cabo administraciones únicas o múltiples, en que el nivel y la pauta de dosificación se seleccionan por el médico responsable del tratamiento.

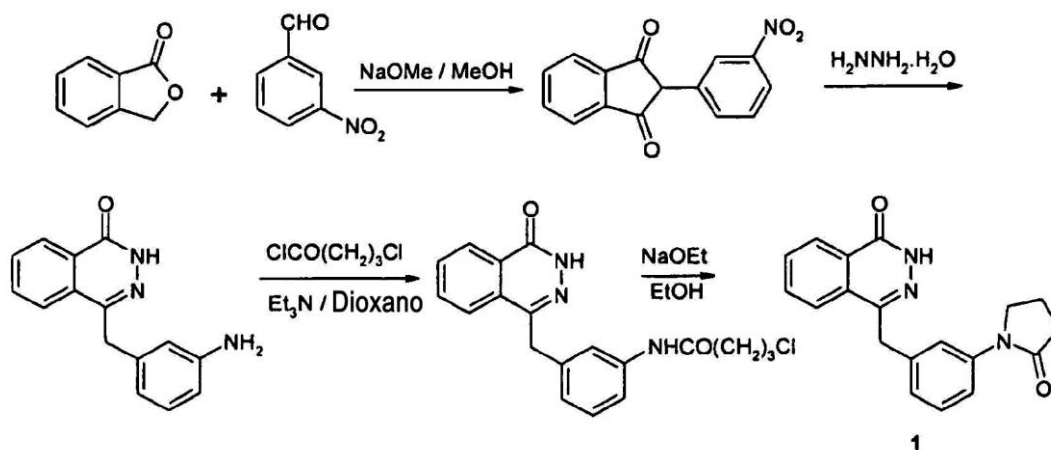
**[0161]** En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Si el compuesto activo es una sal, un éster, un profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto parental y de este modo el peso real que ha de usarse se incrementa proporcionalmente.

## 5 EJEMPLOS

**[0162]** Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se registraron mediante un espectrómetro Bruker Advance 250. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) en la escala  $\delta$  respecto a tetrametilsilano como estándar interno. La técnica de CL-EM analítica se llevó a cabo en un aparato Micromass Platform para CL-EM mediante una columna Phenomenex Luna C18 5 µm – 50 x 2,1 mm, con una fase móvil de acetonitrilo-agua al 10-90% (con el 0,4% de ácido fórmico) durante 3 minutos, retención durante 2 minutos, retorno al 10% de acetonitrilo durante 1 minuto y reequilibrado durante 4 minutos, detección mediante matriz de diodos a 220-350 nm, tensión de cono fijada a 30 V, intervalo de barrido de 100-750 Da durante 1,5 s, retraso del barrido intermedio 0,3 s, detección por alternancia +/- para la obtención de espectros positivos y negativos.

### Ejemplo 1

15 **[0163]**



20 **[0164]** Una disolución de metóxido de sodio (al 27% en metanol, 400 g, 2 mol) se añadió durante 40 minutos a 20-30°C a una mezcla agitada de ftaluro (67 g, 0,5 mol), 3-nitrobenzaldeído (75,5 g, 0,5 mol), propionato de etilo (250 ml) y metanol (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (2.300 ml). La mezcla acuosa se lavó con éter (5 x 500 ml) y después se le añadió ácido acético (60 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (200 ml) y se secó al vacío para dar 2-(3-nitrofenil)indano-1,3-diona (87,92 g) como un sólido marrón rojizo oscuro de p.f. 216-226°C, que se usó sin purificación adicional.

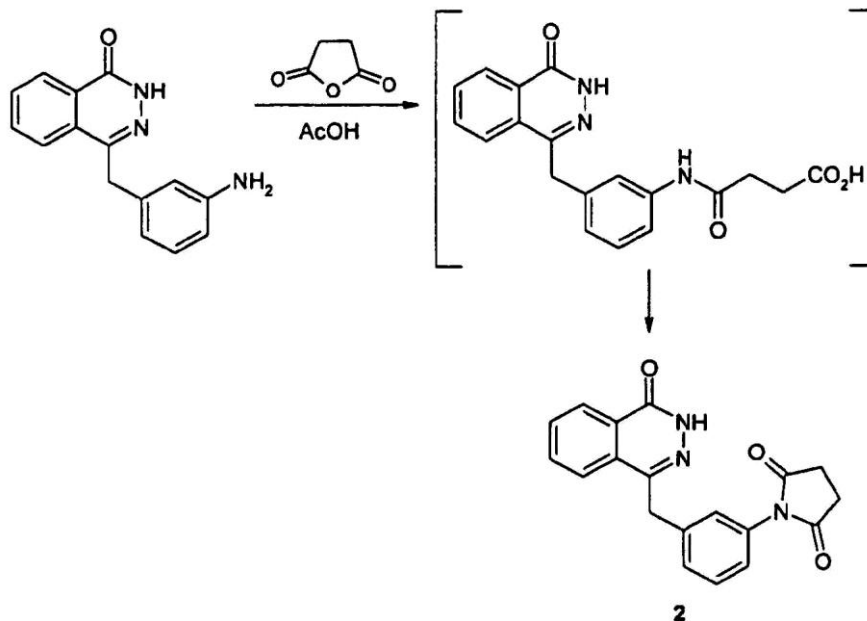
25 **[0165]** Una mezcla agitada de 2-(3-nitrofenil)indano-1,3-diona (85 g, 0,318 mol) e hidrato de hidrazina (450 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a 0°C. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (500 ml), se molió para dar un polvo fino que se mezcló con la suficiente cantidad de etanol frío para obtener una pasta espesa, se recogió por filtración y se secó al vacío a 55°C. Después, el sólido bruto se recrystalizó a partir de etanol para dar 4-(3-aminobencil)-2H-ftalazin-1-ona (32,6 g) como un sólido marrón claro, p.f. 175-177°C.

30 **[0166]** El compuesto cloruro de 4-clorobutirilo (5,42 g, 38,4 mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla agitada de 4-(3-aminobencil)-2H-ftalazin-1-ona (8 g, 32 mmol; preparada de manera similar a la descrita anteriormente), trietilamina (5,35 ml, 38,4 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (100 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (30 ml) y se secó al vacío para dar 4-cloro-N-[3-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]butiramida (12,34 g) como un sólido blanquecino, p.f. 180-184°C.

35 **[0167]** El compuesto 4-cloro-N-[3-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)fenil]butiramida (1 g, 2,8 mmol) se añadió en porciones a 0°C a una disolución agitada de etóxido de sodio [(0,15 g, 6,7 mmol) de sodio] en etanol (10 ml), después la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una mezcla de hielo y agua (50 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío para dar 4-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)bencil]-2H-ftalazin-1-ona (0,77 g) como un sólido blanquecino, p.f. 206-207°C. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 2,00 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,55 (m – oscurecido parcialmente por el pico de DMSO, 2H) (-NCH<sub>2</sub>-), 3,75 (t, 2H) (-COCH<sub>2</sub>), 4,3 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,05 (d, 1H) (ArH), 7,25 (t, 1H) (ArH), 7,5 (d, 1H) (ArH), 7,7 (s, 1H) (ArH), 7,75-8,0 (m, 3H) (3 x ArH), 8,25 (d, 1H) (ArH); m/z (M+H)<sup>+</sup> 320, pureza del 100%.

## Ejemplo 2

[0168]

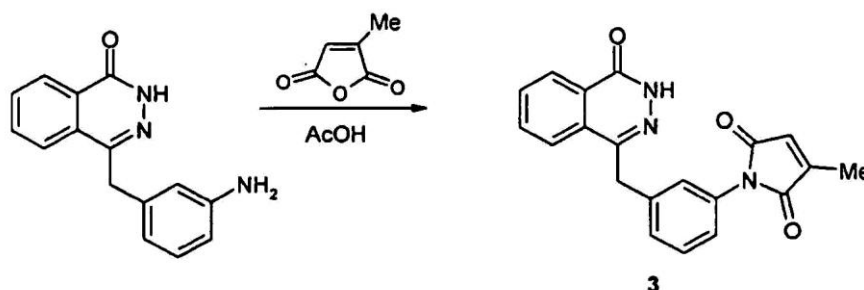


5 [0169] Una disolución de 4-(3-aminobencil)-2*H*-ftalazin-1-ona (2 g, 8 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 1) en ácido acético (15 ml) se añadió a una disolución agitada de anhídrido succínico (0,96 g, 9,6 mmol) en ácido acético (15 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 65 horas. El análisis de CL-EM de la mezcla de reacción indicó que contenía una mezcla del producto requerido y el amidoácido no ciclado. La mezcla agitada se calentó a reflujo durante 9,25 horas más y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (60 ml) y hexano (20 ml) y se secó al vacío para dar 1-[3-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrolidino-2,5-diona (1,142 g) como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,75 (s, 4*H*) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4,4 (s, 2*H*) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,15 (t, 1*H*) (Ar*H*), 7,25 (s, 1*H*) (Ar*H*), 7,5 (d, 2*H*) (2 x Ar*H*), 7,8-8,05 (m, 3*H*) (3 x Ar*H*), 8,3 (d, 1*H*) (Ar*H*), 12,7 (s, 1*H*) (CON*H*); m/z (M+*H*)<sup>+</sup>:334, pureza del 100%.

10

## Ejemplo 3

15 [0170]



20 [0171] Una mezcla agitada de 4-(3-aminobencil)-2*H*-ftalazin-1-ona (0,1 g, 0,4 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 1), 3-metilfurano-2,5-diona (0,045 g, 0,4 mmol) y ácido acético (4 ml) se calentó a reflujo durante 8,25 horas, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 65 horas y después se diluyó con agua (10 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío para dar 3-metil-1-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrol-2,5-diona (0,068) como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,95 (s, 3*H*) (CH<sub>3</sub>), 4,3 (s, 2*H*) (ArCH<sub>2</sub>-), 6,7 (s, 1*H*) (-COOH=CMeCO-), 7,15 (d, 1*H*) (Ar*H*), 7,2 (s, 1*H*) (Ar*H*), 7,25-7,35 (m, 2*H*) (2 x Ar*H*), 7,7-7,9 (m, 3*H*) (3 x Ar*H*), 8,2 (d, 1*H*) (Ar*H*), 12,55 (s, 1*H*) (CON*H*); m/z (M+*H*)<sup>+</sup>:346, pureza

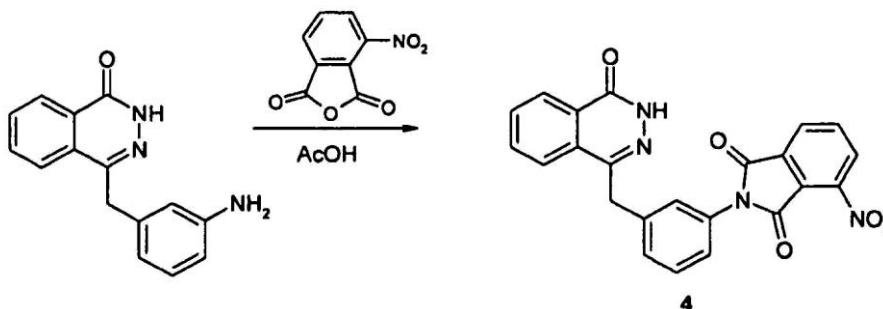


del 100%.

[0172] Los ejemplos siguientes 3-14 se sintetizaron de manera análoga a la descrita en el ejemplo 4, con los materiales de partida apropiados y con calentamiento a reflujo hasta que la cromatografía en capa fina (CCF) indicó que la reacción había progresado más allá de la etapa de amidoácido de cadena abierta hasta el producto ciclado deseado (tiempo requerido de 2 a 60 horas). Cualquier variación sustancial en la metodología se indica a continuación.

#### Ejemplo 4

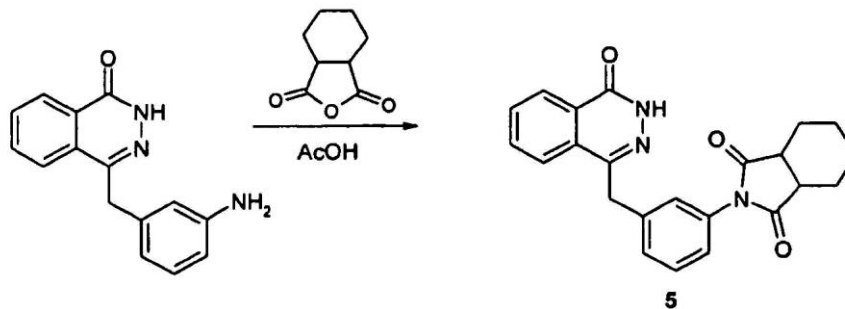
[0173]



10 El producto sólido se trituró con diclorometano (20 ml), se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 4-nitro-2-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]iso-indol-1,3-diona (0,025 g) como un sólido amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 4,45 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,35 (t, 1H) (ArH), 7,45 (s, 1H) (ArH), 7,55 (d, 2H) (2 x ArH), 7,8-8,4 (m, 7H) (7 x ArH), 12,7 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>-427, pureza del 100%.

#### Ejemplo 5

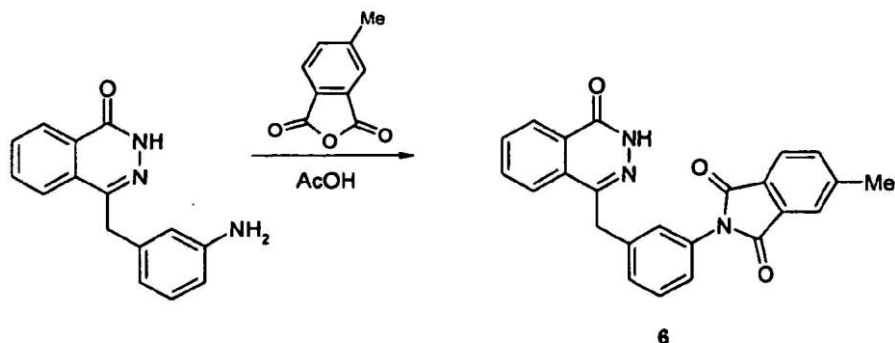
[0174]



15  
20 El producto fue 2-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-1,3-diona (0,076 g), obtenido como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,3-1,55 (m, 4H) (2 x CH<sub>2</sub> en el anillo), 1,65-1,9 (m, 4H) (2 x CH<sub>2</sub> en el anillo), 3,05-3,15 (m, 2H) (2 x CH en el anillo), 4,4 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,2 (d, 1H) (ArH), 7,3 (s, 1H) (ArH), 7,4-7,5 (m, 2H) (2 x ArH), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x ArH), 8,3 (d, 1H) (ArH), 12,7 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>-388, pureza del 94,7%.

## Ejemplo 6

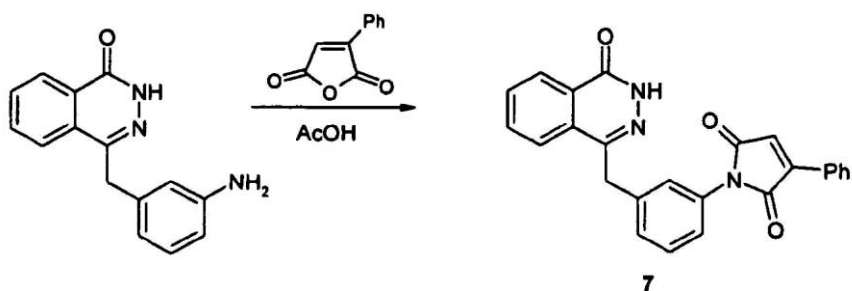
[0176]



[0177] El producto se disolvió en diclorometano (30 ml), la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y agua (10 ml), después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se eliminó al vacío para dar 5-metil-2-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]isoindol-1,3-diona (0,055 g) como un sólido blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 2,5 (s – oscurecido parcialmente por el pico de DMSO, 3H) ( $\text{CH}_3$ ), 4,4 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ ), 7,3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7,4-7,5 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ ), 7,7-8,05 (m, 6H) (6 x  $\text{ArH}$ ), 8,3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12,65 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ·396, pureza del 97,1%.

## Ejemplo 7

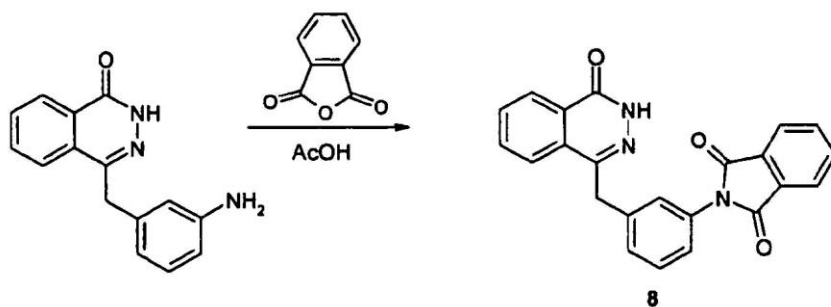
[0178]



[0179] El producto fue 1-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-fenilpirrol-2,5-diona (0,074 g), obtenido como un sólido oscuro tostado. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 4,4 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ ), 7,3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7,4-7,7 (m, 7H) (6 x  $\text{ArH}$  +  $-\text{COCH}=\text{CPhCO}$ ), 7,85-8,15 (m, 5H) (5 x  $\text{ArH}$ ), 8,35 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12,7 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ·408, pureza del 100%.

## Ejemplo 8

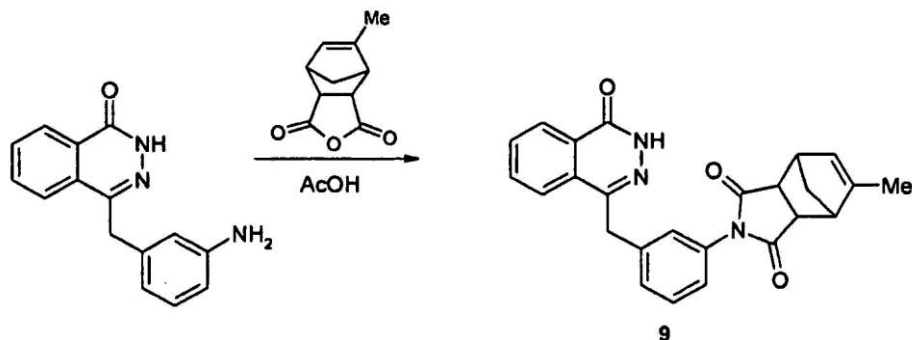
[0180]



5 [0181] El producto se disolvió en diclorometano (20 ml), la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y agua (10 ml), después se decantó para separar el material insoluble, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se eliminó al vacío para dar 2-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-isoin-dol-1,3-diona (0,03 g) como un sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 4,45 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ -), 7,35 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7,4-7,55 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ ), 7,8-8,05 (m, 7H) (7 x  $\text{ArH}$ ), 8,3 (dd, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12,7 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ·382, pureza del 94,1%.

## Ejemplo 9

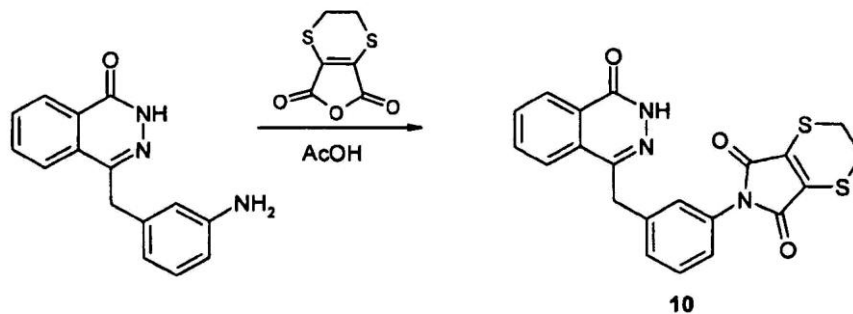
[0182]



10 [0183] El producto se purificó por cromatografía rápida en sílice, con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción 85:15 como eluyente. Se combinaron las fracciones apropiadas y los disolventes se eliminaron al vacío para dar 8-metil-4-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-eno-3,5-diona (0,012 g) como un sólido beige;  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ·412, pureza del 91,5%.

## Ejemplo 10

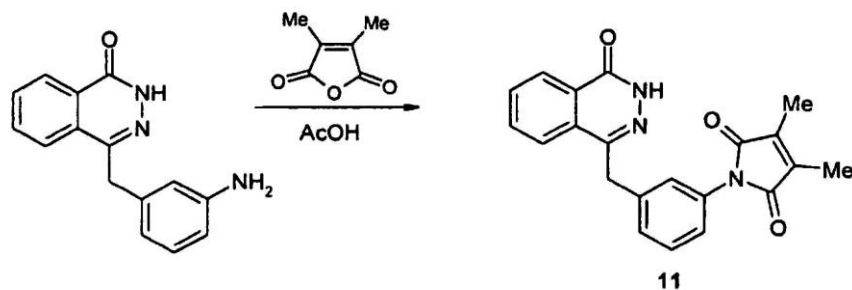
15 [0184]



20 [0185] El producto se disolvió en diclorometano (30 ml), la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y agua (10 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se eliminó al vacío para dar 6-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]ditiino[2,3-c]pirrol-5,7-diona (0,054 g) como un sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 3,6 (s, 4H) ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4,5 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ -), 7,35 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7,45-7,6 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ ), 7,9-8,15 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ ), 8,4 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12,8 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ·422, pureza del 100%.

## Ejemplo 11

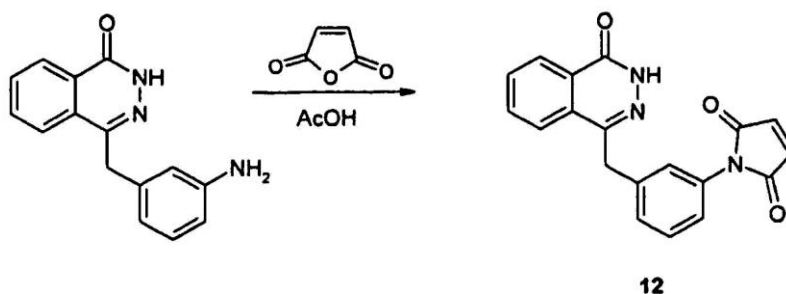
[0186]



**[0187]** El producto fue 3,4-dimetil-1-[3-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrol-2,5-diona (0,045 g), obtenido como un sólido beige. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,0 (s, 6H) (2 x CH<sub>3</sub>), 4,4 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,25 (d, 1H) (ArH), 7,35 (s, 1H) (ArH), 7,4-7,55 (m, 2H) (2 x ArH), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x ArH), 8,3 (d, 1H) (ArH), 12,7 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>:360, pureza del 90,3%.

## Ejemplo 12

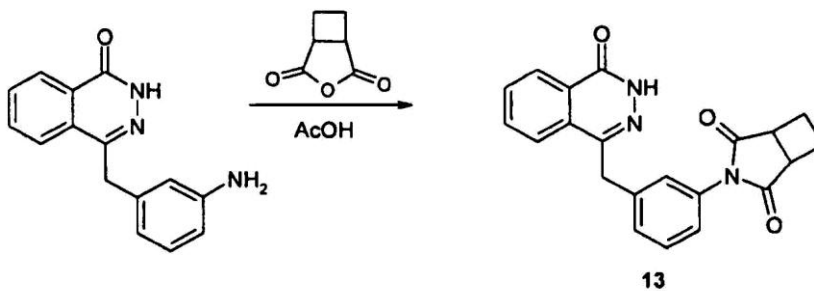
[0188]



**[0189]** El producto fue 1-[3-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrol-2,5-diona (0,026 g), obtenido como un sólido marrón. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 4,3 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,05 (s, 2H) (-COCH=CHCO-), 7,1 (d, 1H) (ArH), 7,2 (s, 1H) (ArH), 7,25-7,4 (m, 2H) (2 x ArH), 7,75-7,9 (m, 3H) (3 x ArH), 8,2 (d, 1H) (ArH), 12,55 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>:332, pureza del 88%.

## Ejemplo 13

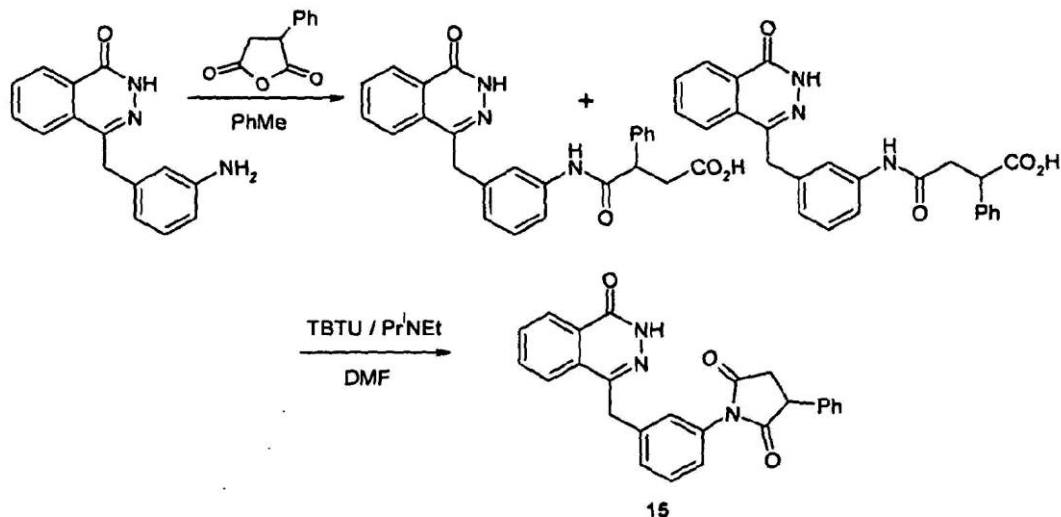
[0190]



**[0191]** El producto fue 3-[3-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-2,4-diona (0,071 g), obtenido como un sólido beige. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,2 (m, 2H) (2 x CH en el anillo), 2,65 (m, 2H) (2 x CH en el anillo), 3,4 (m - oscurecido por el pico del agua, 2H) (2 x COCH en el anillo), 4,4 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,25 (d, 1H) (ArH), 7,35 (s, 1H) (ArH), 7,45-7,55 (m, 2H) (2 x ArH), 7,85-8,05 (m, 3H) (3 x ArH), 8,35 (d, 1H) (ArH), 12,65 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>:360, pureza del 96,3%.

## Ejemplo 14

[0192]



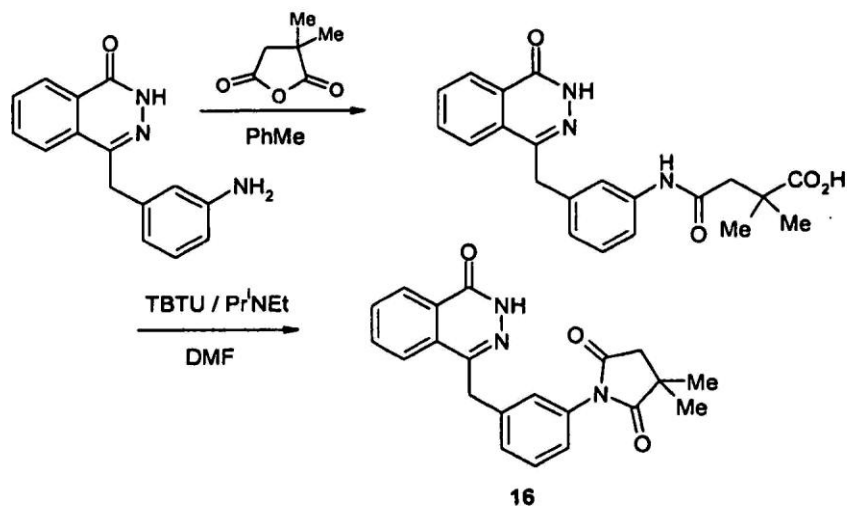
[0193] Una mezcla agitada de 4-(3-aminobencil)-2H-ftalazin-1-ona (0,126 g, 0,5 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 1), 3-fenilidihidrofurano-2,5-diona (0,088 g, 0,5 mmol) y tolueno (8 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano (20 ml) y se secó al vacío para dar una mezcla de ácido *N*-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2-fenilsuccinámico y ácido *N*-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-fenilsuccinámico (0,142 g) como un sólido beige que se usó sin purificación adicional.

[0194] Los compuestos tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,139 g, 0,429 mmol) y diisopropiletilamina (0,095 g, 0,726 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de la mezcla anterior de ácido *N*-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2-fenilsuccinámico y ácido *N*-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-fenilsuccinámico (0,142 g, 0,33 mmol) en dimetilformamida (2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,25 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadió gota a gota sobre agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 ml) y hexano (10 ml) y se secó al vacío para dar 1-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-fenilpirro-lidina-2,5-diona (0,097 g) como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 3,0 (m, 1H) (CH en el anillo), 3,4 (m – oscurecido por el pico del agua, 1H) (CH en el anillo), 4,4-4,55 (m, 3H) (ArCH<sub>2</sub>- + CH en el anillo), 7,25-7,65 (m, 9H) (9 x ArH), 7,9-8,15 (m, 3H) (3 x ArH), 8,4 (d, 1H) (ArH), 12,8 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>: 410, pureza del 94,2%.

[0195] Los ejemplos siguientes 15-19 se sintetizaron de manera análoga a la descrita en el ejemplo 14, con los materiales de partida apropiados y siguiendo las dos etapas de la reacción mediante CCF hasta haberse consumido los materiales de partida. Cualquier variación sustancial en la metodología se indica a continuación.

## Ejemplo 15

[0196]

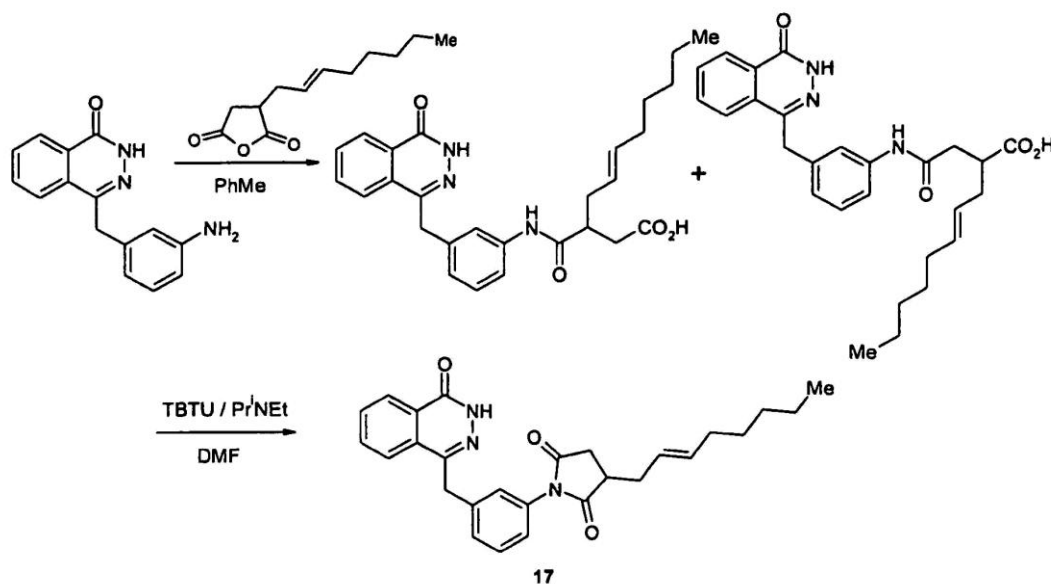


5

**[0197]** El producto fue 3,3-dimetil-1-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrolidino-2,5-diona (0,066 g), obtenida como un sólido blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 1,55 (s, 6H) (2 x  $\text{CH}_3$ ), 3,45 (s, 2H) ( $\text{CH}$  en el anillo), 4,4 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ ), 7,15 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7,3 (s, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7,5 (m, 2H) (2 x  $\text{ArH}$ ), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ ), 8,3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12,65 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  362, pureza del 97,4%.

## Ejemplo 16

[0198]



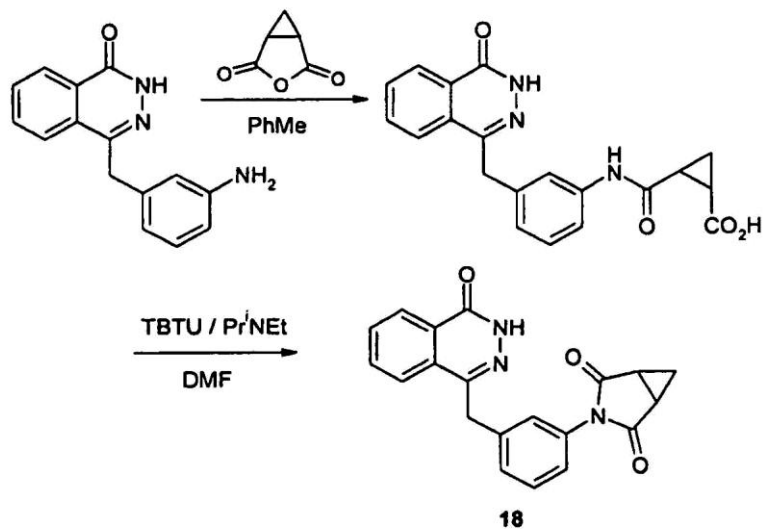
10

15

**[0199]** La mezcla de la reacción de ciclación se añadió sobre agua (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 ml) y hexano (10 ml) y se secó al vacío para dar 3-oct-2-enil-1-[3-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrolidino-2,5-diona (0,056 g) como un sólido marrón. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 0,9 (m, 3H) ( $\text{CH}_3$ ), 1,15-1,35 (m, 6H) (3 x  $\text{CH}_2$ ), 1,9-2,1 (m, 2H) ( $\text{CH}_2$ ), 2,25-2,6 (m - oscurecido parcialmente por el pico de DMSO, 3H) ( $\text{CH}_2$  +  $\text{CH}$  en el anillo), 2,8-3,2 (m, 2H) (2  $\text{CH}$  en el anillo), 4,45 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ ), 5,35-5,7 (m, 2H) ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 7,15-7,35 (m, 2H) (2 x  $\text{ArH}$ ), 7,5 (m, 2H) (2 x  $\text{ArH}$ ), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ ), 8,3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12,7 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  444, pureza del 98,0%.

## Ejemplo 17

[0200]

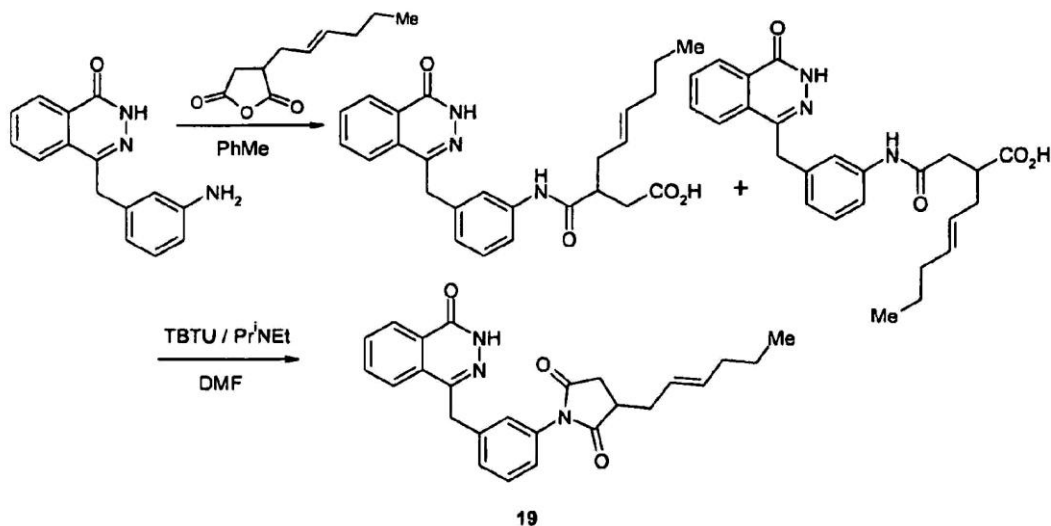


5

El producto fue 3-[3-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (0,053 g), obtenido como un sólido beige. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 1,65 (m, 1H) (CH en el anillo), 1,85 (m, 1H) (CH en el anillo), 2,75 (m, 2H) (2 x CH en el anillo) 4,4 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,15 (m, 1H) (ArH), 7,25 (s, 1H) (ArH), 7,4 (m, 2H) (2 x ArH), 7,85-8,05 (m, 3H) (3 x ArH), 8,3 (d, 1H) (ArH), 12,65 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>:346, pureza del 95,4%.

## Ejemplo 18

[0201]



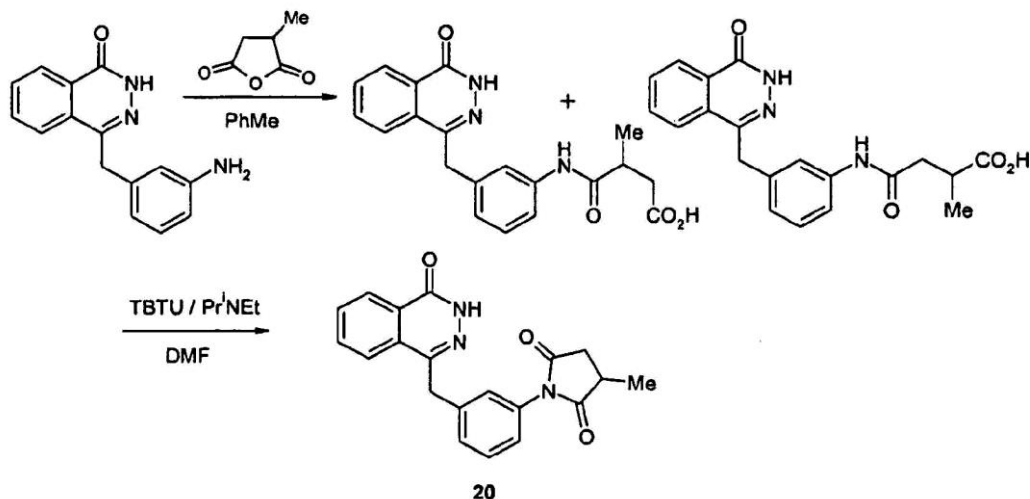
10

15

[0202] El producto de ciclación se disolvió en diclorometano (10 ml) y se filtró a través de una columna corta de sílice con diclorometano como eluyente. Se combinaron las fracciones apropiadas y el disolvente se eliminó al vacío para dar 3-hex-2-enil-1-[3-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-pirrolidino-2,5-diona (0,04 g) como un sólido marrón claro. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 0,9 (t, 3H) (CH<sub>3</sub>), 1,3-1,45 (m, 2H) (CH<sub>2</sub>), 1,95-2,05 (m, 2H) (CH<sub>2</sub>), 2,35-2,6 (m oscurecido parcialmente por el pico de DMSO, 2H) (CH<sub>2</sub>), 2,85-3,2 (m, 3H) (3 x CH en el anillo), 4,4 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 5,35-5,7 (m, 2H) (-CH=CH-), 7,1-7,3 (m, 2H) (2 x ArH), 7,5 (m, 2H) (2 x ArH) 7,85-8,05 (m, 3H) (3 x ArH), 8,35 (d, 1H) (ArH), 12,7 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>:416, pureza del 89,1%.

## Ejemplo 19

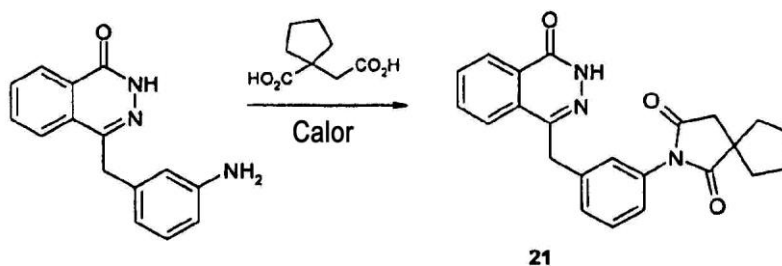
[0203]



[0204] El producto fue 3-metil-1-[3-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrolidino-2,5-diona (0,086 g), obtenido como un sólido marrón. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,2 (d, 3H) (CH<sub>3</sub>), 2,35-2,5 (m oscurecido parcialmente por el pico de DMSO, 1H) (CH en el anillo), 2,8-3,0 (m, 2H) (2 x CH en el anillo), 4,3 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,05 (m, 2H) (2 x ArH), 7,15 (s, 1H) (ArH), 7,35 (m, 2H) (2 x ArH), 7,75-7,95 (m, 3H) (3 x ArH), 8,2 (d, 1H) (ArH), 12,6 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>: 348, pureza del 100%.

## Ejemplo 20

[0205]

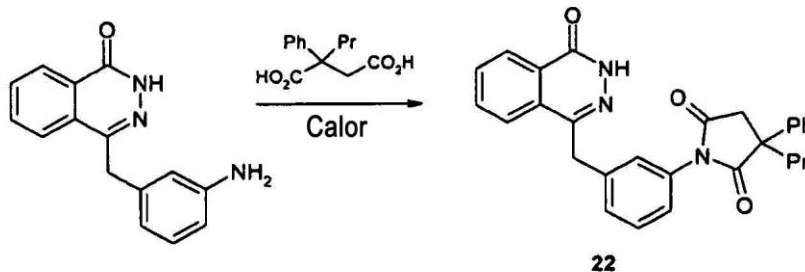


[0206] Una mezcla agitada de 4-(3-aminobencil)-2H-ftalazin-1-ona (0,1 g, 0,4 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 1) y ácido 1-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico (0,0685 g, 0,4 mmol) se calentó a 200°C durante 2,5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió metanol (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 minutos. No precipitó ningún sólido, de modo que la mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituroó con agua (5 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 2-[3-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2-azaspiro[4.4]nonano-1,3-diona (0,108 g) como un sólido marrón; m/z (M+H)<sup>+</sup>: 388, pureza del 89,1%.



## Ejemplo 21

[0207]

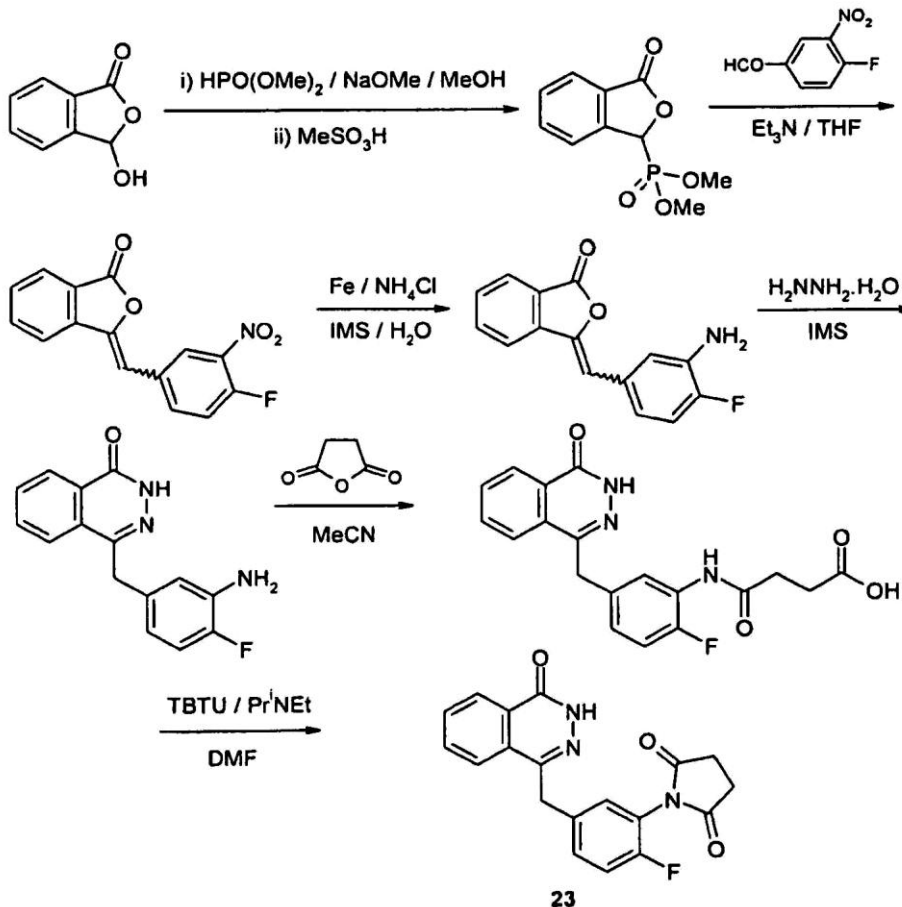


5 Una mezcla agitada de 4-(3-aminobencil)-2H-ftalazin-1-ona (0,1 g, 0,4 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 1) y ácido 2-fenil-propilsuccínico (0,094, 0,4 mmol) se calentó a 200°C durante 1,5 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió metanol (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 minutos, después se filtró y el sólido recogido se lavó con metanol caliente (3 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío para dar 1-[3-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-fenil-3-propilpirrolidino-2,5-diona (0,061 g) como un sólido beige. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 0,95 (t, 3H) (CH<sub>3</sub>), 1,25 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,1 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,3 (d, 2H) (CH<sub>2</sub> en el anillo), 4,4 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,2 (d, 1H) (ArH), 7,3-7,65 (m, 8H) (8 x ArH), 7,85-8,1 (m, 3H) (3 x ArH), 8,35 (d, 1H) (ArH), 12,7 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·452, pureza del 93,6%.

10

## Ejemplo 22

[0208]



Se añadió fosfito de dimetilo (100 g, 0,909 mol) gota a gota a 0°C y en atmósfera de nitrógeno a una disolución agitada de metóxido de sodio [(20,9 g, 0,909 at-g) de sodio] en metanol (730 ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió 2-carboxibenzaldehído (95,45 g, 0,64 mol) en porciones. La mezcla agitada se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 30 minutos y se enfrió en hielo. Se añadió ácido metanosulfónico (96 g, 1 mol) en porciones a 5-10°C y después el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (1.800 ml) y agua (450 ml) y se separó la fase orgánica, que se lavó con agua (2 x 450 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se trituró con éter (150 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter (30 ml) y se secó al vacío para dar 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilfosfonato de dimetilo (139,94 g) como un sólido cristalino blanco, p.f. 95-96,5°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 3,65 (d, 3H) (-OCH<sub>3</sub>), 3,85 (d, 3H) (-OCH<sub>3</sub>), 6,4 (d, 1H) (-CH-P), 7,75 (m, 2H) (2 x ArH), 7,85-8,05 (m, 2H) (2 x ArH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·243, pureza del 100%.

**[0209]** Una disolución agitada de 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilfosfonato de dimetilo (20 g, 0,083 mol) y 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (13,97 g, 0,083 mol) en tetrahidrofurano (120 ml) se enfrió a 15°C y se le añadió trietilamina (11,5 ml, 0,083 mol) gota a gota a una temperatura inferior a 25°C. La mezcla se espesó en este momento, de modo que se añadió más tetrahidrofurano (50 ml) para facilitar la agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas y el sólido resultante se recogió por filtración. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se trituró con agua (30 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. Los dos sólidos recogidos se combinaron y se suspendieron en agua (120 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante 24 horas para dar el producto bruto 3-(4-fluoro-3-nitrobenziliden)-3H-isobenzofuran-1-ona, todavía húmedo con agua, que se usó directamente en la etapa siguiente.

**[0210]** Una mezcla agitada del producto bruto anterior 3-(4-fluoro-3-nitrobenziliden)-3H-isobenzofuran-1-ona (23,5 g), alcohol metilado industrial (400 ml), agua (300 ml) y cloruro de amonio (8,81 g, 0,165 mol) se calentó a 70°C y se le añadió polvo de hierro (46,0 g, 0,824 at-g) en porciones. Al finalizar la adición, la mezcla agitada se calentó a 70°C durante 2 horas más y después se filtró a través de celita mientras todavía estaba caliente. Los sólidos inorgánicos recogidos se lavaron con alcohol metilado industrial caliente (6 x 200 ml), después el filtrado y los lavados se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con agua (300 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante 24 horas para dar el producto bruto 3-(3-amino-4-fluorobenciliden)-3H-isobenzofuran-1-ona como un sólido amarillo, m/z (M+H)<sup>+</sup>·256, pureza del 100%, que se usó directamente en la etapa siguiente;.

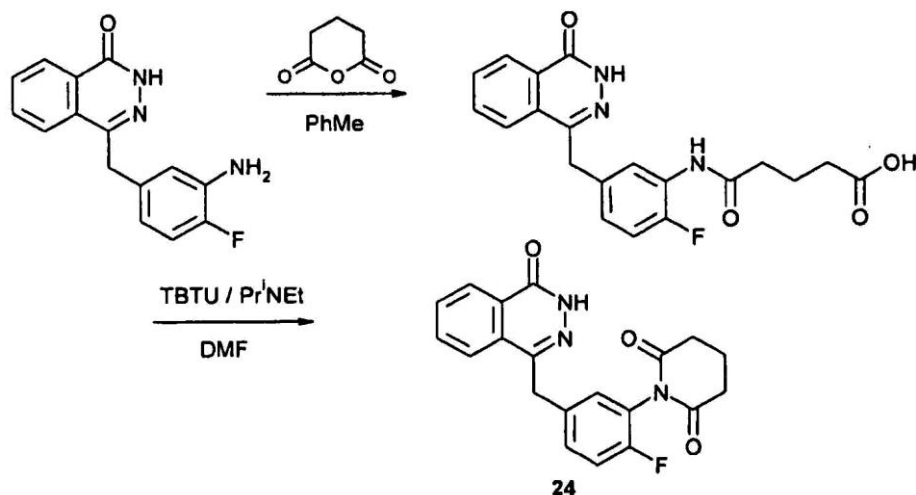
**[0211]** Una mezcla agitada del producto bruto anterior 3-(3-amino-4-fluorobenciliden)-3H-isobenzofuran-1-ona (21 g), alcohol industrial metilado (250 ml) y monohidrato de hidrazina (4 ml, 0,082 mol) se calentó a reflujo durante 1 hora y después se enfrió a 0°C. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 50 ml) y alcohol metilado industrial (30 ml) y se secó al vacío para dar un sólido marrón claro. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se disolvió en el mínimo volumen de alcohol metilado industrial caliente y después se le añadió agua hasta que precipitó un sólido. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío. El rendimiento total de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2H-ftalazin-1-ona fue de 14,5 g, p.f. 189-191°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 4,2 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>), 5,2 (s, 2H) (-NH<sub>2</sub>), 6,5-6,6 (m, 1H) (ArH), 6,65-6,75 (m, 1H) (ArH), 6,9-7,05 (m, 1H) (ArH), 7,85-8,0 (m, 3H) (3 x ArH), 8,3-8,4 (m, 1H) (ArH), 12,7 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·270, pureza del 100%.

**[0212]** Una disolución de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2H-ftalazin-1-ona (1,62 g, 6 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se filtró para eliminar las trazas de material insoluble. Una disolución de anhídrido succínico (0,7 g, 7 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se filtró para eliminar las trazas de impurezas de ácido succínico y las dos disoluciones filtradas se combinaron. La mezcla agitada se calentó a reflujo durante 4 horas, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas y se calentó a reflujo durante 2 horas más. El sólido resultante se recogió por filtración de la mezcla caliente, se lavó con acetonitrilo (10 ml) y se secó al vacío. El sólido se suspendió en diclorometano (60 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después el sólido resultante se recogió por filtración de la mezcla caliente, se lavó con diclorometano (20 ml) y se secó al vacío para dar ácido N-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (1,73 g) como un sólido blanquecino, p.f. 210-213°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,4-2,7 (m, 4H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4,4 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,0-7,25 (m, 2H) (2 x ArH), 7,7-8,0 (m, 4H) (4 x ArH), 8,2-8,3 (m, 1H) (ArH), 9,7 (s, 1H) (CONH en la cadena), 12,15 (s ancho, 1H) (-CO<sub>2</sub>H), 12,65 (s, 1H) (CONH en el anillo); m/z (M+H)<sup>+</sup>·370, pureza del 96%.

**[0213]** Los compuestos tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,834 g, 2,6 mmol) y diisopropiltilamina (0,569 g, 4,4 mmol) se añadieron secuencialmente a una disolución agitada de ácido N-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (0,703 g, 2 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 100 horas. La CCF indicó la presencia de restos de material de partida, de modo que se añadió más tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,3 g) y se continuó la agitación durante 24 horas. La suspensión resultante se añadió gota a gota sobre agua (40 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y hexano (20 ml) y se secó al vacío para dar 1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrolidino-2,5-diona (0,476 g) como un sólido blanquecino, p.f. 258-262°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,75-2,9 (m, 4H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4,25 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,25 (m, 1H) (ArH), 7,35 (t, 1H) (ArH), 7,5-7,6 (m, 1H) (ArH), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x ArH), 8,25 (d, 1H) (ArH), 12,65 (s, 1H) (CONH).

## Ejemplo 23

[0214]

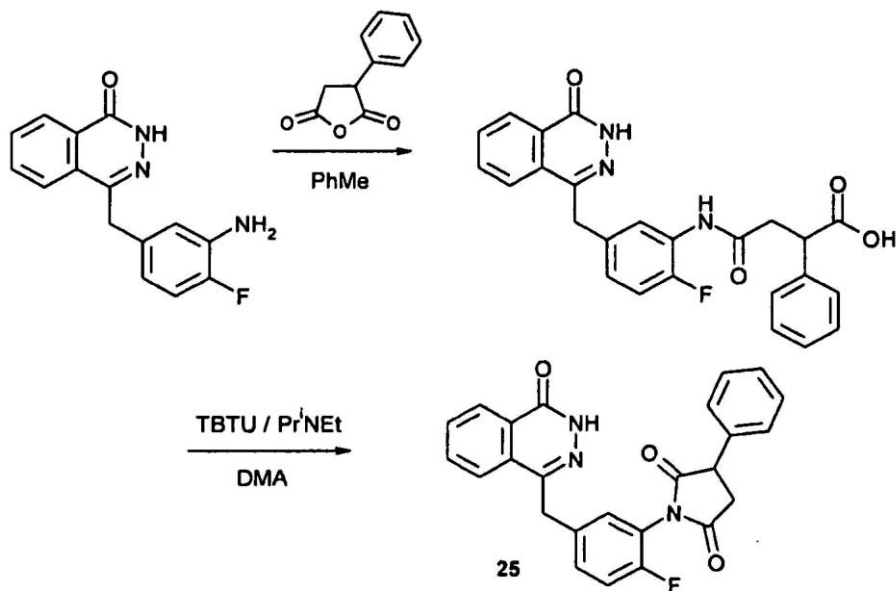


5 [0215] Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2H-ftalazin-1-ona (0,1 g, 0,37 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22), anhídrido glutárico (0,042 g, 0,37 mmol) y tolueno (10 ml) se calentó a reflujo hasta que los materiales de partida se hubieron consumido (la reacción se siguió mediante CCF con una mezcla de acetato de etilo y etanol en la proporción 3:1 como eluyente) y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se recristalizó a partir de etanol para dar ácido 4-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]butírico (0,08 g) como un sólido blanco, p.f. 190-194°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,5-1,65 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,0-2,25 (m, 4H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4,1 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 6,8-7,0 (m, 2H) (2 x ArH), 7,5-7,8 (m, 4H) (4 x ArH), 8,05 (d, 1H) (ArH), 9,45 (s, 1H) (CONH en la cadena), 12,85 (s ancho, 1H) (-CO<sub>2</sub>H), 12,4 (s, 1H) (CONH en el anillo); m/z (M+H)<sup>+</sup>·382, pureza del 100%.

15 [0216] Los compuestos tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,087 g, 0,27 mmol) y diisopropiletilamina (0,079 g, 0,46 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de ácido 4-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]butírico (0,08 g, 0,21 mmol) en dimetilformamida (2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas y después se añadió gota a gota sobre agua helada (10 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]piperidino-2,6-diona (0,05 g) como un sólido blanco, p.f. 259-263°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,8-2,1 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,7-2,9 (m, 4H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4,35 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,1-7,35 (m, 2H) (2 x ArH), 7,4-7,5 (m, 1H) (ArH), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x ArH) 8,3 (d, 1H) (ArH), 12,65 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·366, pureza del 100%.

## Ejemplo 24

[0217]

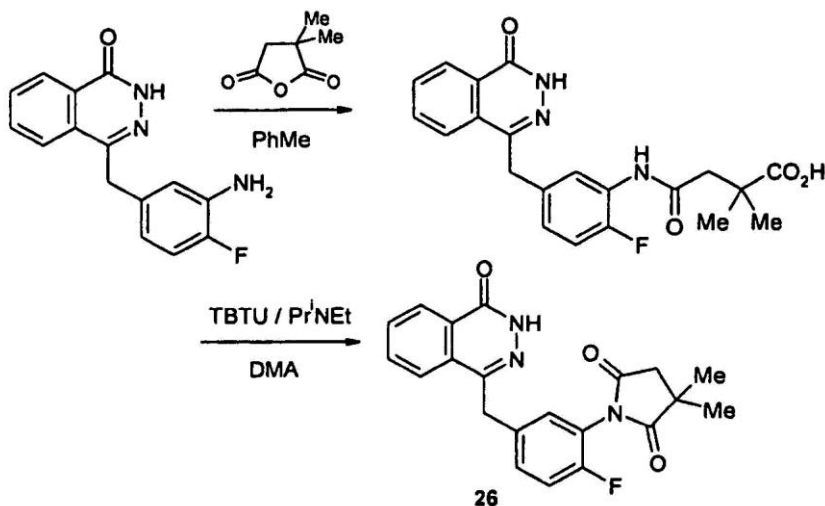


[0218] Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2*H*-ftalazin-1-ona (0,7 g, 2,6 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22), 3-fenildihidrofurano-2,5-diona (0,458 g, 2,6 mmol) y tolueno (35 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo (3 ml) y se secó al vacío para dar ácido *N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2-fenilsuccinámico (0,775 g) como un sólido blanquecino, p.f. 180-183°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,7-2,9 (m, 1*H*) (-*CHH*CHPh-), 3,1-3,3 (m, 1*H*) (-*CHH*CHPh-), 4,0-4,1 (m, 1*H*) (-*CH*Ph-), 4,3 (s, 2*H*) (Ar*CH*<sub>2</sub>-), 7,1-7,3 (m, 2*H*) (2 x Ar*H*), 7,3-7,5 (m, 5*H*) (5 x Ar*H*), 7,8-8,0 (m, 4*H*) (4 x Ar*H*), 8,3 (d, 1*H*) (Ar*H*), 9,75 (s, 1*H*) (CON*H* en la cadena), 12,5 (s ancho, 1*H*) (-CO<sub>2</sub>*H*), 12,65 (s, 1*H*) (CON*H* en el anillo); m/z (M+*H*)<sup>+</sup>·446, pureza del 100%.

[0219] Los compuestos tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,726 g, 2,26 mmol) y diisopropiletilamina (0,494 g, 3,8 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de ácido *N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2-fenilsuccinámico (0,775 g, 1,7 mmol) en dimetilacetamida (4 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas y después se añadió gota a gota sobre agua helada (40 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 ml) y después se secó al vacío. El producto bruto se disolvió en metanol caliente (8 ml), la disolución se filtró a través de un pequeño tapón de algodón hidrófilo y después, el filtrado se añadió sobre agua (30 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-fenilpirrolidino-2,5-diona (0,555 g) como un sólido blanquecino, p.f. 114-120°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,8-3,0 (m, 1*H*) (-*CHH*CHPh-), 3,2-3,4 (m, 1*H*) (-*CHH*CHPh-), 4,1-4,3 (m, 1*H* + 2*H*) (-*CH*Ph- y Ar*CH*<sub>2</sub>-), 7,0-7,4 (m, 8*H*) (8 x Ar*H*), 7,6-7,8 (m, 3*H*) (3 x Ar*H*), 8,4 (d, 1*H*) (Ar*H*), 10,65 (s, 1*H*) (CON*H*); m/z (M+*H*)<sup>+</sup>·428, pureza del 92,1%.

## Ejemplo 25

[0220]

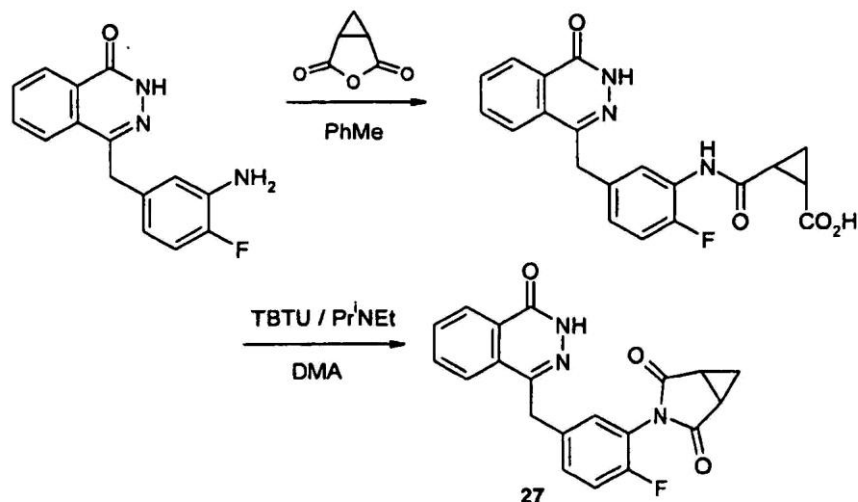


[0221] Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2H-ftalazin-1-ona (0,808 g, 3 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22), 3,3-dimetildihidrofurano-2,5-diona (0,384 g, 3 mmol) y tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas y después, el sólido resultante se recogió por filtración de la mezcla caliente, se lavó con tolueno (20 ml) y se secó al vacío para dar ácido *N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2,2-dimetilsuccinámico (0,893 g) como un sólido blanquecino, p.f. 154-159°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,25 (s, 6H) (2 x CH<sub>3</sub>), 2,65 (s, 2H) (-CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4,3 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,1-7,25 (m, 2H) (2 x ArH), 7,8-8,0 (m, 4H) (4 x ArH), 8,3 (m, 1H) (ArH), 9,65 (s, 1H) (CONH en la cadena), 12,1 (s ancho, 1H) (-CO<sub>2</sub>H), 12,65 (s, 1H) (CONH en el anillo); m/z (M+H)<sup>+</sup>:398, pureza del 100%.

[0222] Los compuestos tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (0,942 g, 2,9 mmol) y diisopropiletilamina (0,641 g, 5 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de ácido *N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2,2-dimetilsuccinámico (0,896 g, 2,3 mmol) en dimetilacetamida (5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió gota a gota sobre agua helada (50 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 ml) y se secó al vacío. El producto se cristalizó a partir de alcohol metilado industrial para dar 1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3,3-dimetil-pirrolidino-2,5-diona (0,4 g) como un sólido blanquecino, p.f. 228-231°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,2 (s, 6H) (2 x CH<sub>3</sub>), 2,7 (s, 2H) (-CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4,3 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,25-7,35 (m, 2H) (2 x ArH), 7,4-7,75 (m, 1H) (ArH), 7,7-7,95 (m, 3H) (3 x ArH), 8,2 (m, 1H) (ArH), 12,55 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>:380, pureza del 100%.

## Ejemplo 26

[0223]

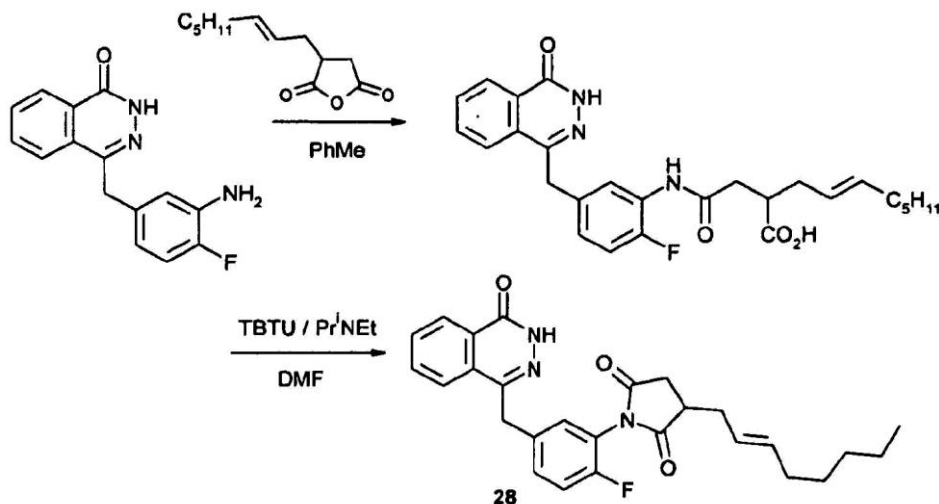


[0224] Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2H-ftalazin-1-ona (1 g, 3,7 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22), 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (0,416 g, 3,7 mmol) y tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas, después, el sólido resultante se recogió por filtración de la mezcla caliente, se lavó con acetato de etilo (3 ml) y se secó al vacío para dar ácido 2-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]ciclopropano-carboxílico (1,3 g) como un sólido blanquecino, p.f. 219-221°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,1-1,25 (m, 1H) (CH en ciclopropano), 1,35-1,45 (m, 1H) (CH en ciclopropano), 1,95-2,1 (m, 1H) (CH en ciclopropano), 2,25-2,35 (m, 1H) (CH en ciclopropano), 4,3 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,05-7,2 (m, 2H) (2 x ArH), 7,75-8,0 (m, 4H) (4 x ArH), 8,25 (m, 1H) (ArH), 9,95 (s, 1H) (CONH en la cadena), 12,15 (s ancho, 1H) (-CO<sub>2</sub>H), 12,65 (s, 1H) (CONH en el anillo); m/z (M+H)<sup>+</sup>·382, pureza del 100%.

[0225] Los compuestos tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,419 g, 4,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,965 g, 7,5 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de ácido 2-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]ciclopropano-carboxílico (1,3 g, 3,4 mmol) en dimetilacetamida (7 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió gota a gota sobre agua helada (70 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 ml) y se secó al vacío para dar 3-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (1,209 g) como un sólido blanquecino. p.f. 228-231°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,4-1,55 + 1,9-2,05 (2 x m ancho, 1H) (CH en ciclopropano), 1,6-1,75 (m, 1H) (CH en ciclopropano), 2,7-2,85 (m, 2H) (CH en ciclopropano), 4,35 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,25-7,35 (m, 2H) (2 x ArH), 7,4-7,5 (m, 1H) (ArH), 7,75-8,0 (m, 3H) (3 x ArH), 8,3 (m, 1H) (ArH), 12,65 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·364, pureza del 100%.

## Ejemplo 27

[0226]

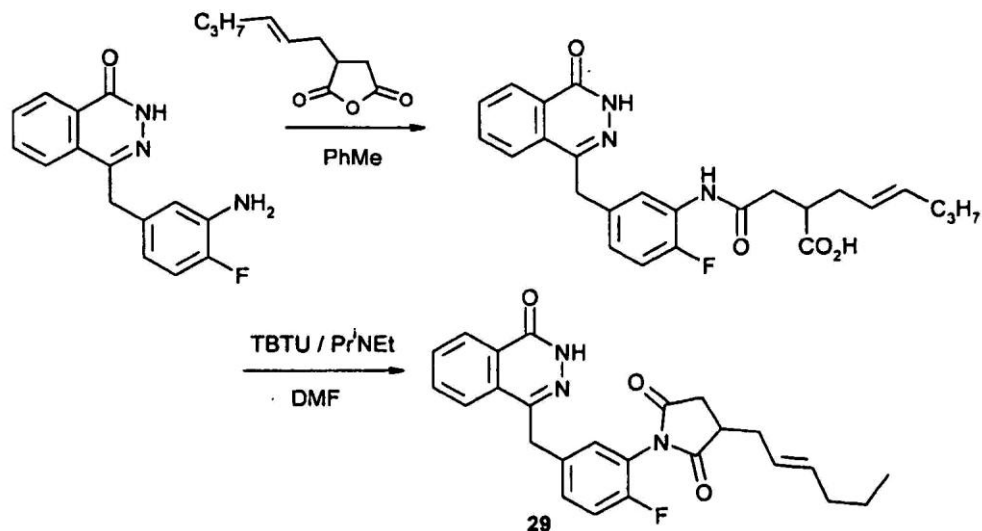


[0227] Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2H-ftalazin-1-ona (0,1 g, 0,37 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22), 3-oct-2-enildihydrofurano-2,5-diona (0,078 g, 0,37 mmol) y tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas y después el disolvente se eliminó al vacío para dar el producto bruto ácido 2-[[[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]carbamoi]metil]dec-4-enoico (0,133 g) como un aceite que se usó sin purificación adicional.

[0228] Los compuestos tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,107 g, 0,33 mmol) y diisopropiletilamina (0,098 g, 0,56 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de ácido 2-[[[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]carbamoi]metil]dec-4-enoico (0,123 g, 0,26 mmol) en dimetilformamida (2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y después se añadió gota a gota sobre agua helada (10 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 5 ml), los extractos se combinaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con hexano (3 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-oct-2-enil pirrolidino-2,5-diona (0,055 g) como un sólido blanquecino, p.f. 138-141°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 0,7-0,9 (m, 3H) (CH<sub>3</sub>), 1,1-1,44 (m, 6H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,9-2,1 (m, 2H) (CH<sub>2</sub>-<sup>n</sup>Bu), 2,3-2,6 (m, 1H + 2H) (-CHCH<sub>2</sub>CH=CH-), 2,8-3,2 (m, 2H) (CH<sub>2</sub> en el anillo), 4,4 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 5,25-5,45 y 5,45-5,7 (2 x m, 2 x 1H) (-CH=CH-), 7,2-7,3 (m, 1H) (ArH), 7,3-7,5 (m, 1H) (ArH), 7,5-7,6 (m, 1H) (ArH), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x ArH), 8,3 (d, 1H) (ArH), 12,65 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup> 462, pureza del 90%.

## Ejemplo 28

[0229]



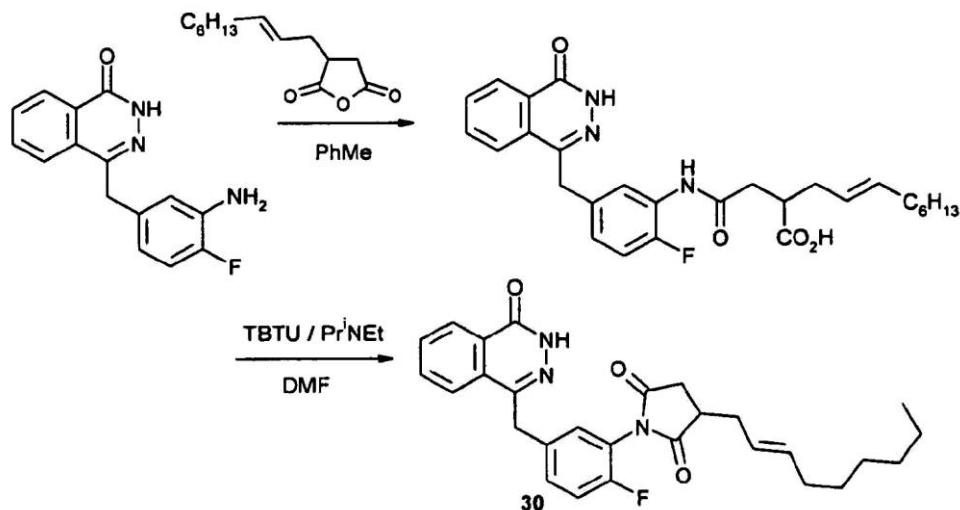
5 Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2H-ftalazin-1-ona (0,1 g, 0,37 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22), 3-hex-2-enildihidrofuran-2,5-diona (0,068 g, 0,37 mmol) y tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas y después, el sólido resultante se recogió por filtración de la mezcla caliente, se lavó con acetato de etilo (3 ml) y se secó al vacío para dar ácido 2-[[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]metil]oct-4-enoico (0,061 g) como un sólido blanquecino, p.f. 179-181°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 0,7-0,9 (t, 3H) (CH<sub>3</sub>), 1,1-1,35 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,75-2,0 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,0-2,3 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH=CH-), 2,3-2,8 (2 x m oscurecidos por la señal de DMSO, 2H + 1H)(-CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>-), 4,2 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 5,15-5,5 (m, 2H) (-CH=CH-), 6,9-7,2 (m, 2H) (2 x ArH), 7,65-8,0 (m, 4H) (4 x ArH), 8,2 (d, 1H) (ArH), 12,1 (s ancho, 1H) (CO<sub>2</sub>H), 12,6 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>-452, pureza del 93,7%.

15 [0230] Los compuestos tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,047 g, 0,15 mmol) y diisopropiletilamina (0,043 g, 0,25 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de ácido 2-[[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenilcarbamoil]metil]oct-4-enoico (0,051 g, 0,11 mmol) en dimetilformamida (2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y después se añadió gota a gota sobre agua helada (10 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-hex-2-enilpirrolidino-2,5-diona (0,029 g) como un sólido blanquecino, p.f. 146-149°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 0,8-1,0 (m, 3H) (CH<sub>3</sub>), 1,2-1,4 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,9-2,1 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,3-2,5 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH=CH-), 2,5-2,6 (m, 1H) (CH en el anillo), 2,8-3,0 y 3,0-3,2 (2 x m, 2H) (CH<sub>2</sub> en el anillo), 4,4 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 5,25-5,45 y 5,45-5,7 (2 x m, 2 x 1H) (-CH=CH-), 7,2-7,3 (m, 1H) (ArH), 7,3-7,5 (m, 1H) (ArH), 7,5-7,6 (m, 1H) (ArH), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x ArH), 8,3 (d, 1H) (ArH), 12,65 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>-434, pureza del 95,8%.



## Ejemplo 29

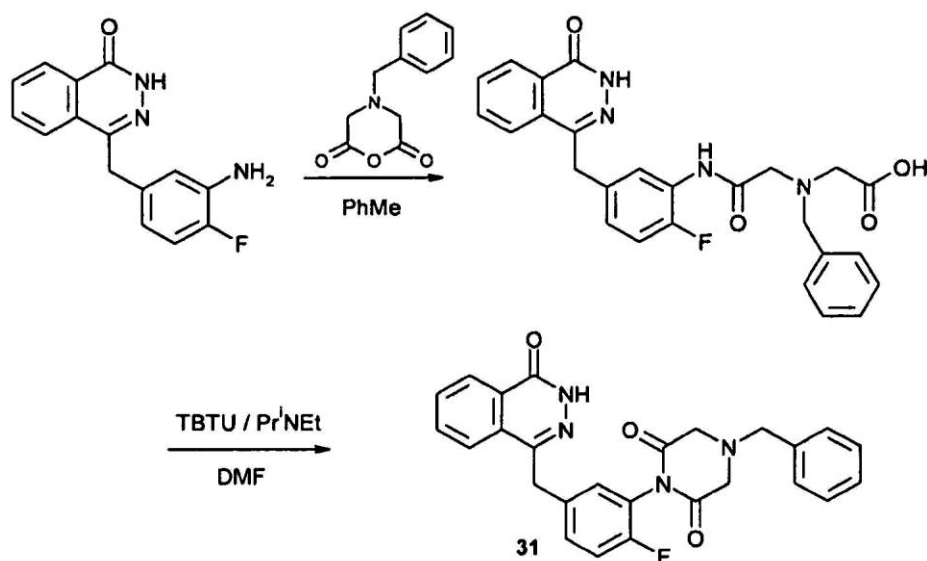
[0231]



El compuesto 1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-non-2-enilpirrolidino-2,5-diona (0,041 g) se sintetizó de manera similar a la descrita en el ejemplo 27. Se aisló como un sólido blanquecino, p.f. 146-149°C. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 0,7-0,9 (m, 3H) ( $\text{CH}_3$ ), 1,1-1,4 (m, 8H) ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,9-2,1 (m, 2H) ( $-\text{CH}_2$ - $^n$ pentilo), 2,3-2,5 (m, 2H) ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ), 2,5-2,6 (m, 1H) ( $\text{CH}$  en el anillo), 2,8-3,0 y 3,0-3,2 (2 x m, 2H) ( $\text{CH}_2$  en el anillo), 4,4 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ -), 5,25-5,45 y 5,45-5,7 (2 x m, 2 x 1H) ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 7,2-7,3 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7,3-7,5 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7,5-7,6 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ ), 8,3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12,65 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ ).

## Ejemplo 30

[0232]

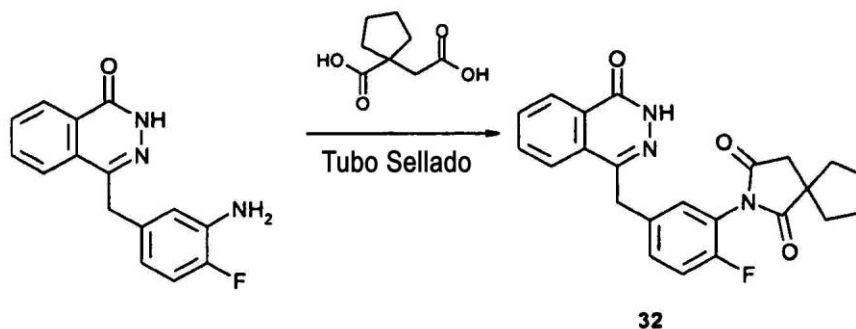


[0233] Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2H-ftalazin-1-ona (2,51 g, 9,3 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22), 4-bencilmorfolino-2,6-diona (2,3 g, 11,2 mmol) y tolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas y después el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (15 ml) y se le añadieron secuencialmente tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (3 g, 9,3 mmol) y diisopropiletilamina (1,63 g, 9,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después

se añadió gota a gota sobre agua helada (300 ml) agitada. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 4-bencil-1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil) fenil]piperazino-2,6-diona (4,01 g) como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 3,6 (s, 4H) (2 x CH<sub>2</sub> en el anillo), 3,75 (s, 2H) (NCH<sub>2</sub>Ph), 4,35 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,17-7,5 (m, 8H) (8 x ArH), 7,75-8,0 (m, 3H) (3 x ArH), 8,25 (d, 1H) (ArH), 12,6 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·457, pureza del 100%.

## Ejemplo 32

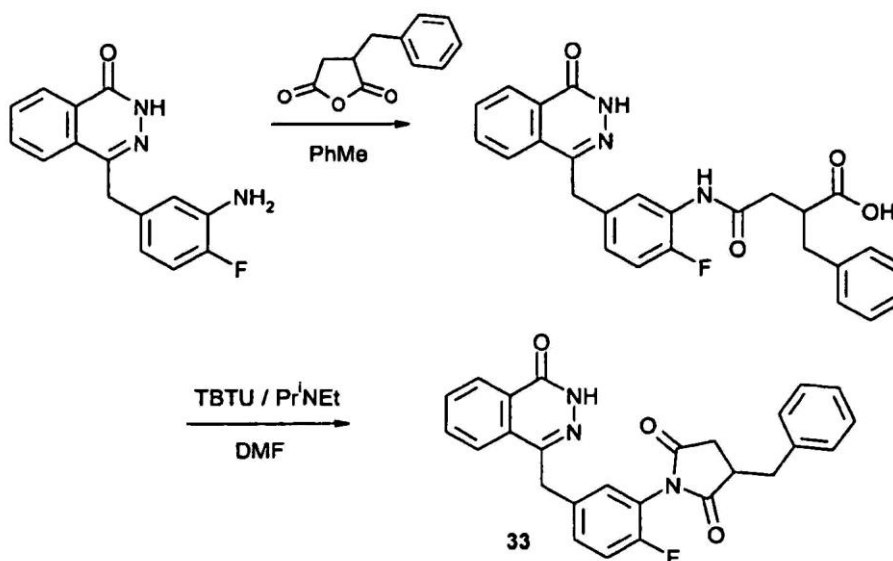
[0234]



[0235] Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2H-ftalazin-1-ona (0,1 g, 0,37 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22) y ácido 1-(carboximetil)ciclopentano-1-carboxílico (0,064 g, 0,37 mmol) se calentó a 200°C en un tubo sellado hasta que los materiales de partida se hubieron consumido (la reacción se siguió mediante CCF con una mezcla de acetato de etilo y hexano en la proporción 1:1 como eluyente). La mezcla caliente se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (10 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. El producto bruto se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano (la disolución caliente requirió filtración para eliminar las trazas de sólidos no disueltos) para dar 2-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2-azaspiro[4.4]nonano-1,3-diona (0,03 g) como un sólido blanquecino, p.f. 215-220°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,7-2,2 (m, 8H) (4 x CH<sub>2</sub> en ciclopentilo), 2,9 (s, 2H) (-COCH<sub>2</sub>-), 4,35 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,3-7,45 (m, 2H) (2 x ArH), 7,5-7,6 (m, 1H) (ArH), 7,8-8,1 (m, 3H) (3 x ArH), 8,3 (d, 1H) (ArH), 12,7 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·406, pureza del 91,4%.

## Ejemplo 32

[0236]



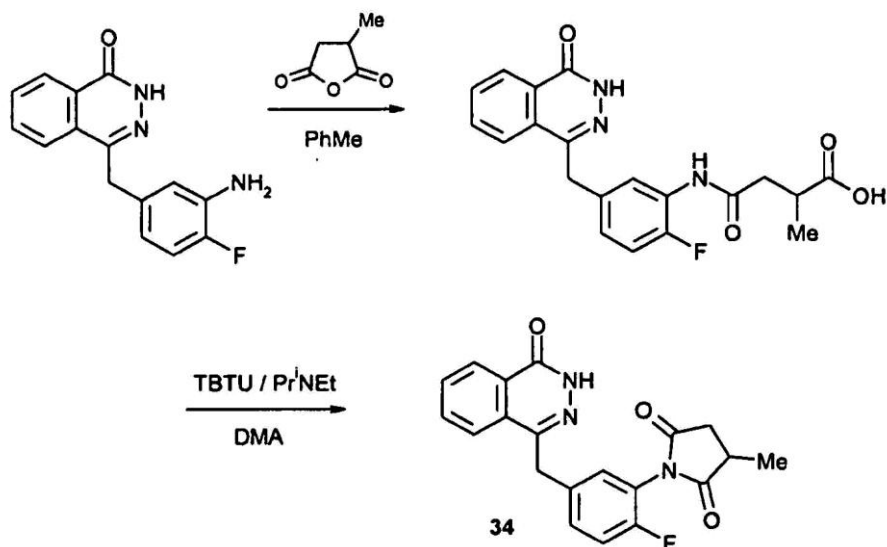
[0237] Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2H-ftalazin-1-ona (0,135 g, 0,5 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22), 3-bencilidihidrofurano-2,5-diona (0,095 g, 0,5 mmol) y tolueno (8 ml) se

calentó a reflujo durante 1 hora, se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y después se calentó a reflujo durante 6,5 horas más y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano (10 ml) y se secó al vacío para dar ácido 2-bencil-*N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (0,156 g) como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,2-2,95 (m, 5H) (-CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>Ph), 4,2 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 6,9-7,25 (m, 7H) (7 x ArH), 7,6-7,9 (m, 4H) (4 x ArH), 8,15 (d, 1H) (ArH), 9,65 (s, 1H) (CONH en la cadena), 12,2 (s, 1H) (-CO<sub>2</sub>H), 12,5 (s, 1H) (CONH en el anillo).

[0238] Los compuestos tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,14 g, 0,44 mmol) y diisopropiletilamina (0,097 g, 0,44 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de ácido 2-bencil-*N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (0,156 g, 0,34 mmol) en dimetilformamida (2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió gota a gota sobre agua helada (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después, el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 ml) y se secó al vacío para dar 3-bencil-1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrolidino-2,5-diona (0,120 g) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,6-3,4 (m, 5H) (-CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>Ph), 4,5 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,3-7,6 (m, 7H) (7 x ArH), 7,6-7,7 (m, 1H) (ArH), 7,9-8,2 (m, 3H) (3 x ArH), 8,4 (m, 1H) (ArH), 12,8 (s ancho, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup> 442, pureza del 96,8%.

### Ejemplo 33

#### [0239]

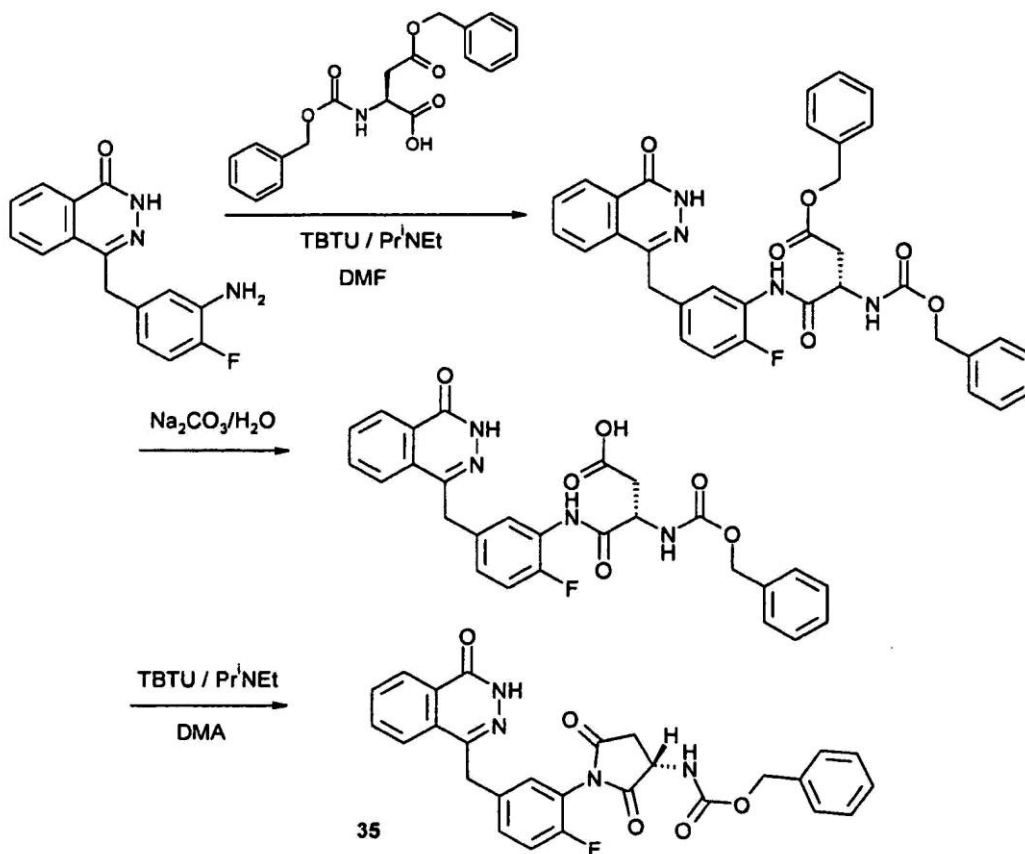


[0240] Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2*H*-ftalazin-1-ona (2,02 g, 7,5 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22), 3-metildihidrofurano-2,5-diona (0,856 g, 7,5 mmol) y tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas (durante los primeros 30 minutos de este periodo se eliminaron las trazas de agua en la mezcla por destilación azeotrópica). El sólido resultante se recogió por filtración de la mezcla caliente, se lavó con tolueno (20 ml) y se secó al vacío para dar ácido *N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2-metilsuccinámico (1,91 g) como un sólido blanquecino, p.f. 140-144°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 0,95 (d, 3H) (CH<sub>3</sub>), 2,2-2,6 (m, 3H) (-CH<sub>2</sub>CHMe-), 4,1 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 6,9-7,2 (m, 2H) (2 x ArH), 7,6-7,9 (m, 4H) (4 x ArH), 8,1 (d, 1H) (ArH), 9,55 (s, 1H) (CONH en la cadena), 12,0 (s ancho, 1H) (CO<sub>2</sub>H), 12,5 (s, 1H) (CONH en el anillo); m/z (M+H)<sup>+</sup> 384, pureza del 100%.

[0241] Los compuestos tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,09 g, 3,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,98 g, 5,7 mmol) se añadieron secuencialmente a una disolución agitada de ácido *N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2-metilsuccinámico (1 g, 2,6 mmol) en dimetilacetamida (5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se vertió sobre agua (50 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano (20 ml) y se secó al vacío para dar 1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-metilpirrolidino-2,5-diona (0,654 g) como un sólido beige, p.f. 171-172°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 1,4 (d, 3H) (CH<sub>3</sub>), 2,6-2,7 (m oscurecido por la señal de DMSO, 1H) (-CHMe-), 3,05-3,3 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CHMe-), 4,5 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,3-7,55 (m, 2H) (2 x ArH), 7,6-7,77 (m, 1H) (ArH), 7,9-8,2 (m, 3H) (3 x ArH), 8,4 (d, 1H) (ArH), 12,8 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup> 366, pureza del 98%.

## Ejemplo 34

[0242]



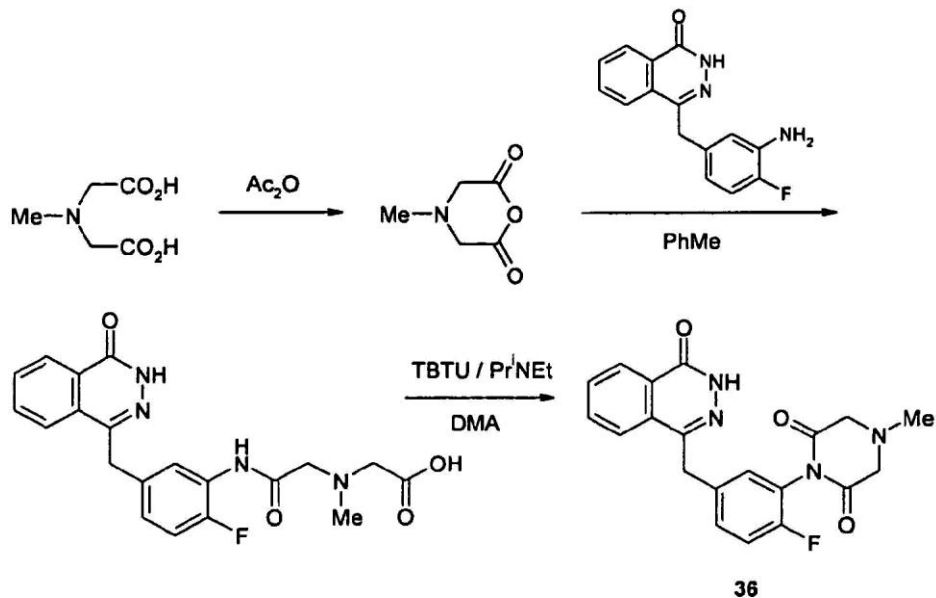
5 Los compuestos tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,417 g, 1,3 mmol), diisopropiletilamina (0,284 g, 2,2 mmol) y 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2*H*-ftalazin-1-ona (0,269 g, 1 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22) se añadieron secuencialmente a una disolución agitada de β-benciléster de ácido *N*-α-CBZ-*L*-aspártico (0,357 g, 1 mmol) en dimetilformamida (2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas y después se vertió sobre agua helada (20 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar benciléster de ácido (*S*)-3-benciloxicarbonilamino-*N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (0,57 g) como un sólido beige de p.f. 76-80°C, m/z (M+H)<sup>+</sup>·607, pureza del 82%, que se usó sin purificación adicional,

15 [0243] Una mezcla del producto bruto anterior benciléster de ácido (*S*)-3-benciloxicarbonilamino-*N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (0,57 g) y una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (pH 9; 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se ajustó a pH 10 mediante la adición de más disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y después la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas hasta obtener una disolución clara. La disolución enfriada se lavó con acetato de etilo (2 x 5 ml) y la capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico al 10%. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar ácido (*S*)-3-benciloxicarbonilamino- *N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil] succinámico (0,35 g) como un sólido blanquecino de p.f. 188-190°C, que se usó sin purificación adicional,

20 [0244] Los compuestos tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,289 g, 0,9 mmol) y diisopropiletilamina (0,193 g, 1,5 mmol) se añadieron secuencialmente a una disolución agitada de ácido (*S*)-3-benciloxicarbonilamino-*N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (0,35 g, 0,68 mmol) en dimetilacetamida (3 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se añadió gota a gota sobre agua helada (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y después el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar (*S*)- 3-benciloxicarbonilamino-1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrolidino-2,5-diona (0,238 g) como un sólido blanquecino, p.f. 121-127°C (se ablanda a 102°C); m/z (M+H)<sup>+</sup>·501, pureza del 96%.

## Ejemplo 35

[0245]



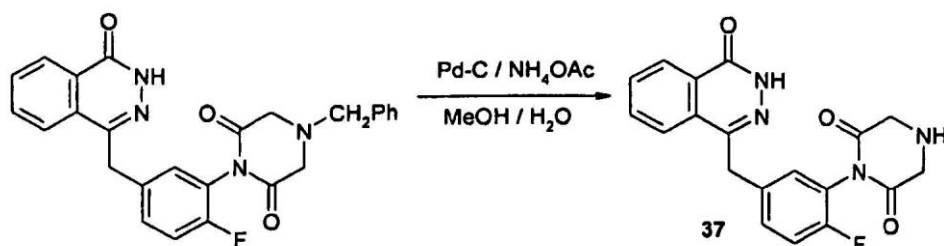
[0246] Una mezcla agitada de ácido *N*-metiliminodiacético (0,06 g, 0,4 mmol) y anhídrido acético (1 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos, hasta obtener una disolución clara. El exceso de anhídrido acético y el ácido acético producido en la reacción se eliminaron al vacío y la 4-metilmorfolino-2,6-diona residual se disolvió en tolueno (7 ml) y se usó sin purificación adicional.

[0247] El compuesto 4-(3-amino-4-fluorobencil)-2*H*-ftalazin-1-ona (0,108 g, 0,4 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 22) se añadió a la disolución de tolueno anterior, la mezcla agitada se calentó a reflujo durante 2 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 horas, después el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar *N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenilcarbamoilmetil]-*N*-metilglicina (0,125 g) como un sólido beige de p.f. 194-198°C, *m/z* (M+H)<sup>+</sup>·399, pureza del 92,6%, que se usó sin purificación adicional,

[0248] Los compuestos tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,108 g, 0,34 mmol) y diisopropiletilamina (0,074 g, 0,57 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de *N*-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenilcarbamoilmetil]-*N*-metilglicina (0,103 g, 0,26 mmol) en dimetilacetamida (1 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con agua (10 ml). Se añadió cloruro de sodio (1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 ml) y se secó al vacío para dar 1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-4-metilpiperazino-2,6-di-ona (0,071 g) como un sólido beige, p.f. 205-208°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,4 (s, 3H) (CH<sub>3</sub>), 3,5 (q, 4H) (2 x CH<sub>2</sub>), 4,25 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,1 (m, 2H) (2 x ArH), 7,25 (m, 1H) (ArH), 7,7-7,85 (m, 3H) (3 x ArH), 8,4 (m, 1H) (ArH), 10,35 (s, 1H) (CONH); *m/z* (M+H)<sup>+</sup>·381, pureza del 100%.

## Ejemplo 36

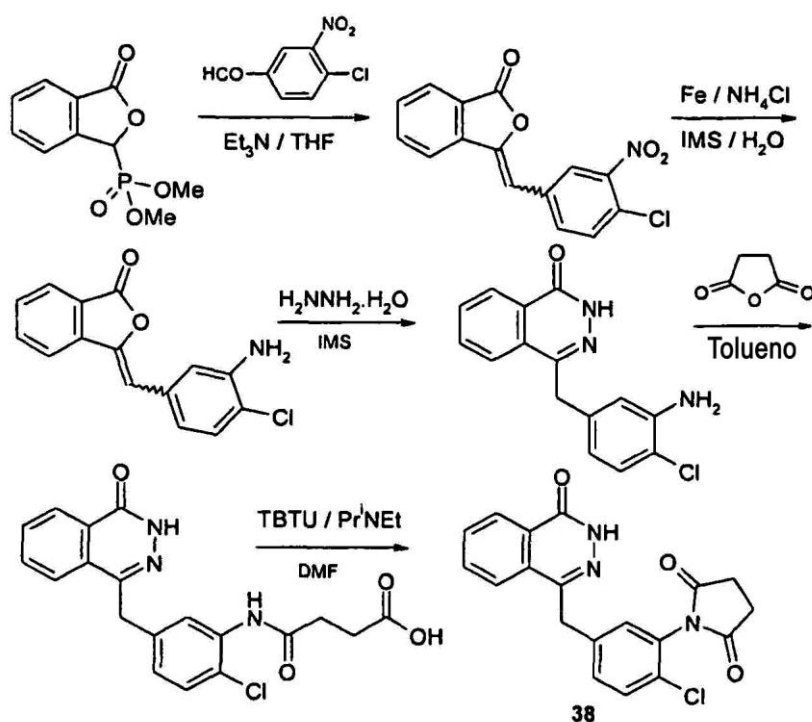
[0249]



5 **[0250]** Una disolución de formiato de amonio (0,55 g, 8,8 mmol) en agua (5 ml) se añadió a una mezcla agitada de 4-bencil-1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil) fenil]piperazino-2,6-diona (1 g, 2,2 mmol; preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 30), un catalizador de paladio sobre carbono al 10% (0,33 g) y metanol (15 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de material filtrante de celita. La almohadilla filtrante se lavó con metanol (50 ml) y después la combinación del filtrado y los lavados se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (4 x 20 ml), los extractos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se eliminó al vacío para dar 1-[2-fluoro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]piperazino-2,6-diona (0,8 g) como un sólido marrón claro. RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 3,3 (2 x d solapado, 4H) (2 x  $\text{CH}_2$  en el anillo), 4,25 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ -), 6,95-7,2 (m, 2H) (2 x ArH), 7,7-7,9 (m, 3H) (3 x ArH), 7,95 (d, 1H) (ArH), 8,2 (d, 1H) (ArH), 9,7 (s, 1H) (NH en piperazina), 12,6 (s, 1H) (CONH).

### Ejemplo 37

#### [0251]



15 **[0252]** Una disolución agitada de 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilfosfonato de dimetilo (4,84 g, 0,02 mol); preparado de manera similar a la descrita en el ejemplo 22) y 4-cloro-3-nitrobenzaldehído (3,71 g, 0,02 mol) en tetrahidrofurano (30 ml) se enfrió a  $15^\circ\text{C}$  y se le añadió gota a gota una disolución de trietilamina (2,02 g, 0,02 mol) en tetrahidrofurano (3 ml) a una temperatura inferior a  $25^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se dejó reposar a esta temperatura durante 16 horas más y el sólido resultante se recogió por filtración. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se trituró con agua (5 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. Los dos sólidos recogidos se combinaron y se suspendieron en agua (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante 24 horas para dar el producto bruto 3-(4-cloro-3-nitrobenciliden)-3H-isobenzofuran-1-ona como un sólido amarillo claro de p.f.  $198\text{-}204^\circ\text{C}$ , todavía ligeramente húmedo con agua, que se usó directamente en la etapa siguiente.

25 **[0253]** Una mezcla agitada del producto bruto anterior 3-(4-cloro-3-nitrobenciliden)-3H-isobenzofuran-1-ona (6,2 g), alcohol metilado industrial (80 ml), agua (60 ml) y cloruro de amonio (2,14 g, 0,04 mol) se calentó a  $70^\circ\text{C}$  y se le añadió polvo de hierro (11,2 g, 0,2 at-g) en porciones. Al finalizar la adición, la mezcla agitada se calentó a reflujo durante 2 horas más y después se filtró a través de celita mientras todavía estaba caliente. Los sólidos inorgánicos recogidos se lavaron con alcohol metilado industrial caliente (3 x 150 ml), después se combinaron el filtrado y los lavados y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con agua (60 ml) y el sólido pegajoso resultante se recogió por filtración y se trituró con alcohol metilado industrial (80 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con alcohol metílico industrial (2 x 1 ml) y se secó al vacío durante 24 horas para dar 3-(3-amino-4-clorobenciliden)-3H-isobenzofuran-1-ona (3,58 g) como un sólido amarillo de p.f.  $148\text{-}153^\circ\text{C}$ ,  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 272/274, pureza del 100%, que

se usó directamente en la etapa siguiente.

**[0254]** Una mezcla agitada del producto anterior 3-(3-amino-4-clorobenciliden)-3*H*-isobenzofuran-1-ona (0,815 g, 3 mmol), alcohol metilado industrial (10 ml) y monohidrato de hidracina (0,15 g, 3 mmol) se calentó a reflujo durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con alcohol metilado industrial (5 ml) y agua (5 ml) y se secó al vacío para dar un sólido gris claro. El material bruto se recristalizó a partir de acetonitrilo (140 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 4-(3-amino-4-clorobencil)-2*H*-ftalazin-1-ona (0,607 g) como un sólido blanquecino, p.f. 227-228°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 4,05 (s, 2*H*) (ArCH<sub>2</sub>-), 5,2 (s, 2*H*) (-NH<sub>2</sub>), 6,4-6,5 (m, 1*H*) (Ar*H*), 6,6-6,7 (m, 1*H*) (Ar*H*), 6,95-7,05 (m, 1*H*) (Ar*H*), 7,65-7,85 (m, 3*H*) (3 x Ar*H*), 8,1-8,2 (m, 1*H*) (Ar*H*), 12,5 (s, 1*H*) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·286/288, pureza del 100%.

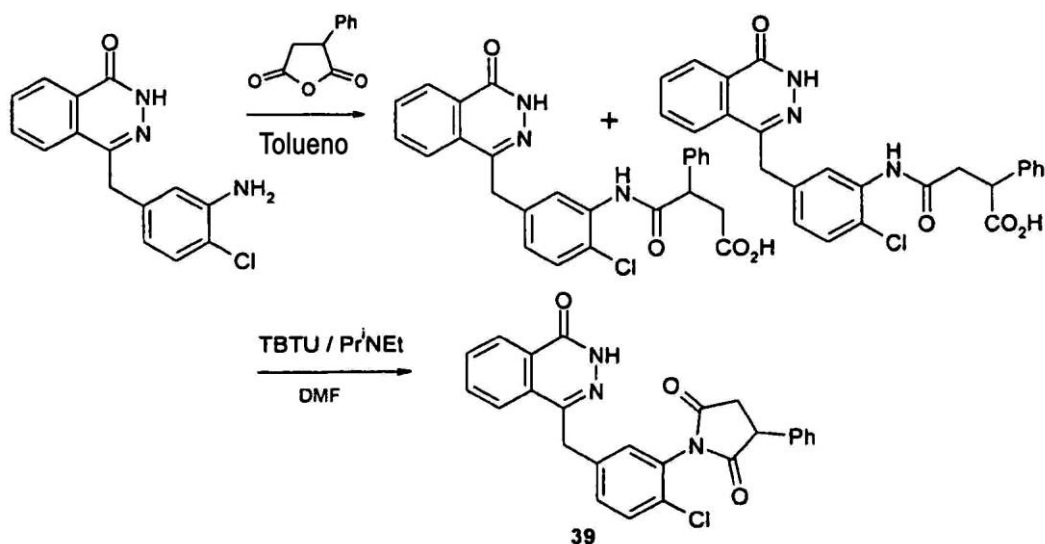
**[0255]** Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-clorobencil)-2*H*-ftalazin-1-ona (0,171 g, 0,6 mmol), anhídrido succínico (0,06 g, 0,6 mmol) y tolueno (60 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración y se recristalizó a partir de alcohol metilado industrial (20 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar ácido *N*-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (0,149 g) como un sólido blanquecino, p.f. 215-217°C; m/z (M+H)<sup>+</sup>·no detectado, pureza del 100%. Este material se usó sin purificación adicional.

**[0256]** Los compuestos tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,150 g, 0,47 mmol) y diisopropiletilamina (0,102 g, 0,8 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de ácido *N*-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (0,139 g, 0,36 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La CCF indicó la presencia de restos del material de partida, de modo que la mezcla agitada se calentó a 100°C durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se añadió gota a gota sobre agua (20 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el sólido resultante se recogió por filtración, se trituró con una mezcla de alcohol metilado industrial (1 ml) y acetato de etilo (2 ml), se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrolidino-2,5-diona (0,07 g) como un sólido blanquecino, p.f. 260-263°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,75-2,95 (m, 4*H*) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 4,4 (s, 2*H*) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,3 (s, 1*H*) (Ar*H*), 7,5-7,65 (m, 2*H*) (2 x Ar*H*), 7,8-8,05 (m, 3*H*) (3 x Ar*H*), 8,3 (d, 1*H*) (Ar*H*), 12,65 (s, 1*H*) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·368/370, pureza del 93,1%.

**[0257]** Los ejemplos siguientes 38-41 se sintetizaron de manera análoga a las dos etapas finales descritas en el ejemplo 38, con los materiales de partida apropiados y siguiendo las dos etapas de la reacción mediante CCF hasta haberse consumido los materiales de partida. Cualquier variación sustancial en la metodología se indica a continuación.

### Ejemplo 38

**[0258]**



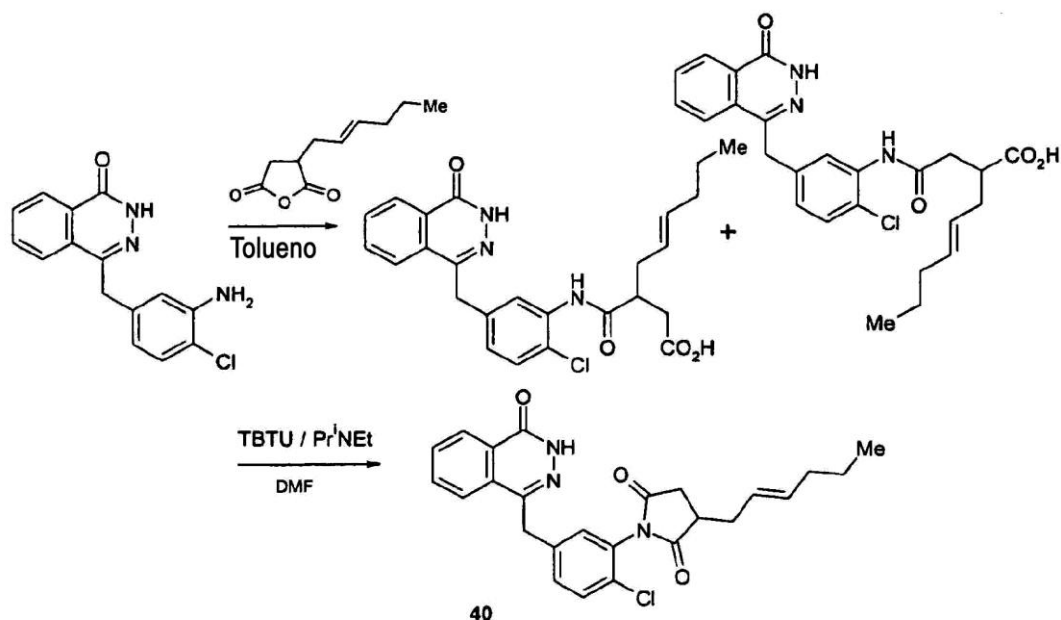
**[0259]** El producto intermedio de cadena abierta fue una mezcla de ácido *N*-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2-fenilsuccinámico y ácido *N*-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-fenilsuccinámico, obtenido como un sólido blanquecino, p.f. 195-197°C.

**[0260]** La mezcla de la reacción de ciclación se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se dejó reposar durante 16 horas más antes de su procesamiento, sin calentamiento adicional, para dar 1-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-fenilpirrolidino-2,5-diona (0,073 g) como un polvo blanco, p.f. 131-135°C; m/z

(M+H)<sup>+</sup>·444/446, pureza del 91,3%.

### Ejemplo 39

[0261]



5 **[0262]** El producto intermedio de cadena abierta requirió purificación por suspensión en una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 0,75 M (20 ml) y lavado con diclorometano (2 x 10 ml). La capa acuosa se volvió a acidificar mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar una mezcla de ácido *N*-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-2-hexen-2-ilsuccinámico y ácido *N*-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-hexen-2-ilsuccinámico (0,089 g) como un sólido beige; m/z (M+H)<sup>+</sup>·468/470, pureza del 93,3%.

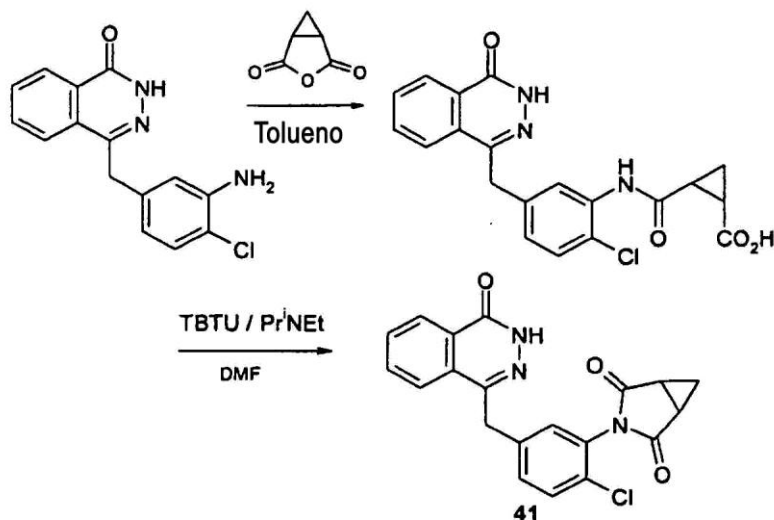
10 **[0263]** La mezcla de la reacción de ciclación se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente antes de su procesamiento, sin calentamiento adicional, para dar un sólido pegajoso. El sólido se disolvió en tolueno caliente (3 ml), la disolución clara se decantó para separar los residuos insolubles y después se diluyó con hexano (20 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-hexen-2-ilpirrolidino-2,5-diona (0,034 g) como un sólido beige; m/z (M+H)<sup>+</sup>·450/452, pureza del 96,2%.

15



## Ejemplo 40

[0264]

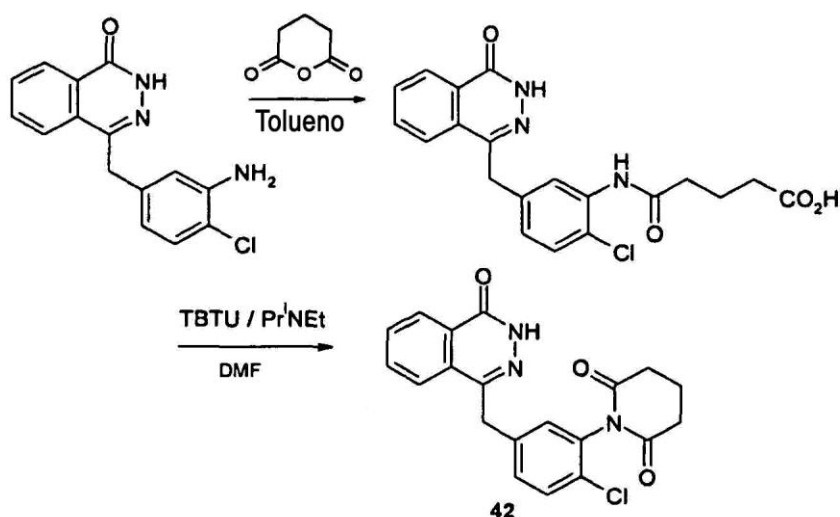


[0265] El producto intermedio de cadena abierta fue ácido 2-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil-carbamoil]ciclopropanocarboxílico (0,125 g), obtenido como un sólido beige;  $m/z$   $(M+H)^+$  398/400, pureza del 97,3%.

[0266] El producto de ciclación fue 3-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (0,088 g), obtenido como un polvo blanquecino, p.f. 229-230°C;  $m/z$   $(M+H)^+$  380/382, pureza del 97,7%.

## Ejemplo 41

[0267]

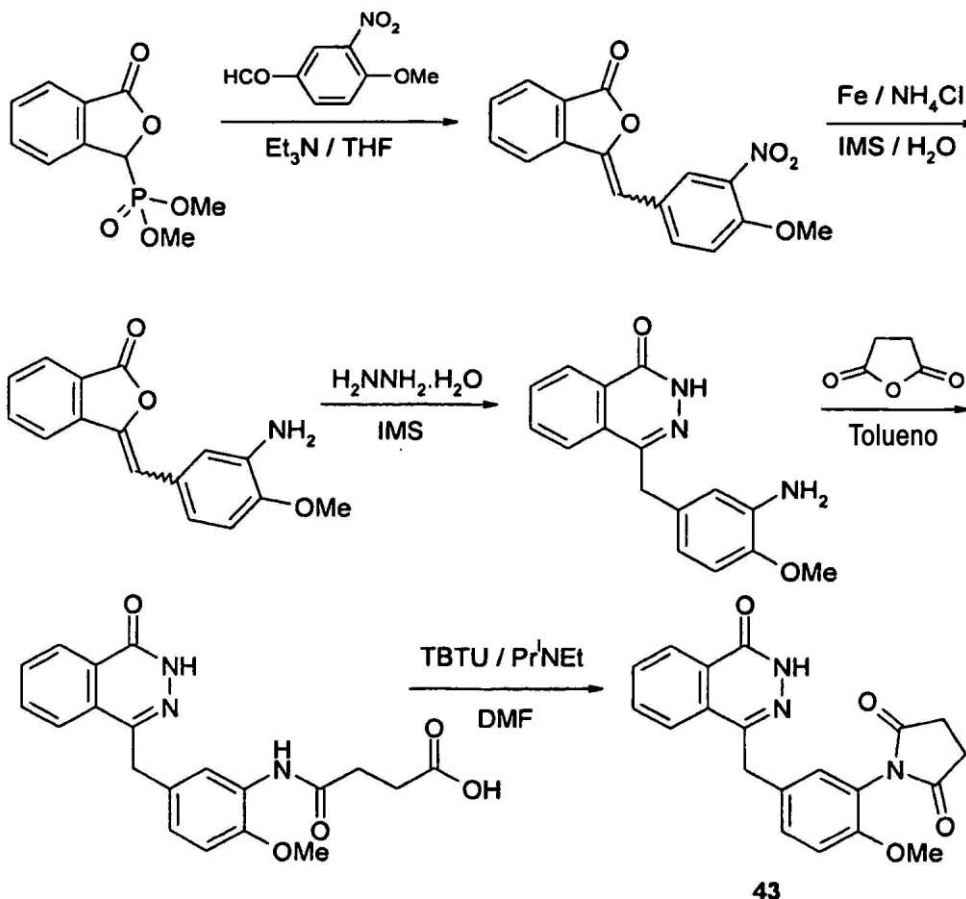


[0268] El producto intermedio de cadena abierta fue ácido 4-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil-carbamoil]butírico (0,115 g), obtenido como un polvo blanco, p.f. 238-241°C. RMN  $^1H$  a 250 MHz ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 1,7-1,9 (m, 2H) ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), 2,25-2,5 (m, 4H) ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), 4,4 (s, 1H) ( $ArCH_2-$ ), 7,15-7,2 (m, 1H) ( $ArH$ ), 7,4-7,50 (m, 1H) ( $ArH$ ), 7,65-7,7 (s, 1H) ( $ArH$ ), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x  $ArH$ ), 8,3 (d, 1H) ( $ArH$ ), 9,5 (s, 1H) ( $CONH$  en la cadena), 12,2 (s, 1H) ( $-CO_2H$ ), 12,7 (s, 1H) ( $CONH$  en el anillo);  $m/z$   $(M+H)^+$  400/402, pureza del 100%.

**[0269]** La mezcla de la reacción de ciclación se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente antes de su procesamiento, sin calentamiento adicional, para dar 1-[2-cloro-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]piperidino-2,5-diona (0,017) como un polvo blanquecino; m/z (M+H)<sup>+</sup>:382/384, pureza del 98,0%.

#### Ejemplo 42

**[0270]**



**[0271]** Una disolución agitada de 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilfosfonato de dimetilo (2,42 g, 0,01 mol; preparado de manera similar a la descrita en el ejemplo 22) y 4-metoxi-3-nitrobenzaldehído (1,81 g, 0,01 mol) en tetrahidrofurano (15 ml) se enfrió a 15°C y se le añadió gota a gota una disolución de trietilamina (1,01 ml, 0,01 mol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a una temperatura inferior a 25°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se dejó reposar a esta temperatura durante 16 horas más y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se trituroó con agua (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de recoger el sólido resultante por filtración y secarlo al vacío durante 24 horas para dar el producto bruto 3-(4-metoxi-3-nitrobenziliden)-3H-isobenzofuran-1-ona (2,53 g) como un sólido amarillo de p.f. 173-181°C, que se usó directamente en la etapa siguiente.

**[0272]** Una mezcla agitada del producto bruto anterior 3-(4-metoxi-3-nitrobenziliden)-3H-isobenzofuran-1-ona (2,5 g, 0,0085 mol), alcohol metilado industrial (40 ml), agua (30 ml) y cloruro de amonio (0,91 g, 0,017 mol) se calentó a 70°C y se le añadió polvo de hierro (4,76 g, 0,085 at-g) en porciones. Al finalizar la adición, la mezcla agitada se calentó a reflujo durante 2 horas más y después se filtró a través de celita mientras todavía estaba caliente. Los sólidos inorgánicos recogidos se lavaron con alcohol metilado industrial caliente (3 x 80 ml), después se combinaron el filtrado y los lavados y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trituroó con agua (50 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La disolución se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituroó con alcohol metilado industrial (10 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante 24 horas para dar 3-(3-amino-4-metoxibenciliden)-3H-isobenzofuran-1-ona (1,49 g) como un sólido amarillo de p.f. 148-153°C, m/z (M+H)<sup>+</sup>:268, pureza del 100%.

**[0273]** Una mezcla agitada del compuesto anterior 3-(3-amino-4-metoxibenciliden)-3H-isobenzofuran-1-ona (1,336 g, 0,005 mol), alcohol metilado industrial (20 ml) y monohidrato de hidrazina (0,25 g, 0,005 mol) se calentó a reflujo durante 1,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 ml) y se secó al vacío para dar 4-(3-amino-4-metoxibencil)-2H-ftalazin-1-ona (1,15 g) como un sólido

beige, p.f. 211,5-214,5°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 3,75 (s, 3H) (-OCH<sub>3</sub>), 4,15 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 4,75 (s, 2H) (-NH<sub>2</sub>), 6,5-6,6 (m, 2H) (2 x ArH), 6,7-6,75 (m, 1H) (ArH), 7,8-8,0 (m, 3H) (3 x ArH), 8,3 (d, 1H) (ArH), 12,65 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·282, pureza del 100%.

5 [0274] Una mezcla agitada de 4-(3-amino-4-metoxibencil)-2H-ftalazin-1-ona (0,281 g, 1 mmol), anhídrido succínico (0,1 g, 1 mmol) y tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 10 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se diluyó con agua (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración de la mezcla caliente y se cristalizó a partir de ácido acético glacial (20 ml) para dar ácido *N*-[2-metoxi-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (0,244 g) como un sólido blanquecino, p.f. 247-251°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,45-2,55 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,6-2,7 (m, 2H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3,8 (s, 3H) (-OCH<sub>3</sub>), 4,25 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 6,9-7,1 (m, 2H) (2 x ArH), 7,8-8,05 (m, 4H) (4 x ArH), 8,3 (d, 1H) (ArH), 9,1 (s, 1H) (CONH en la cadena), 12,2 (s ancho, 1H) (-COOH), 12,65 (s, 1H) (CONH en el anillo); m/z (M+H)<sup>+</sup>·382, pureza del 100%.

15 [0275] Los compuestos tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,217 g, 0,68 mmol) y diisopropiletilamina (0,148 g, 1,14 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente a una disolución agitada de ácido *N*-[2-metoxi-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]succinámico (0,2 g, 0,52 mmol) en dimetilcetamida (1 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se añadió gota a gota sobre agua (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 1 ml) y se secó al vacío para dar 1-[2-metoxi-5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilmetil)fenil]pirrolidino-2,5-diona (0,15 g) como un sólido blanquecino, p.f. 224-228°C. RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 2,7-2,9 (m, 4H) (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3,7 (s, 3H) (-OCH<sub>3</sub>), 4,3 (s, 2H) (ArCH<sub>2</sub>-), 7,05-7,2 (m, 2H) (2 x ArH), 7,4-7,5 (d, 1H) (ArH), 7,8-8,05 (m, 3H) (3 x ArH), 8,3 (d, 1H) (ArH), 12,65 (s, 1H) (CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>·364, pureza del 100%.

## ENSAYO BIOLÓGICO

25 [0276] Con el fin de evaluar la acción inhibitoria de los compuestos se usó el ensayo siguiente para la determinación de los valores de CI<sub>50</sub>.

30 [0277] La enzima PARP de mamíferos, aislada de un extracto nuclear de células HeLa se incubó con tampón Z (Hepes (Sigma) 25 mM; MgCl<sub>2</sub> (Sigma) 12,5 mM; KCl (Sigma) 50 mM; DTT (Sigma) 1 mM; glicerina (Sigma) al 10%; NP-40 (Sigma) al 0,001%; pH 7,4) en placas FlashPlates (marca comercial) (NEN, RU) de 96 pocillos y se le añadieron concentraciones variables de dichos inhibidores. Todos los compuestos se diluyeron en DMSO y dieron concentraciones finales de ensayo entre 10 y 0,01 μM, con una concentración final de DMSO del 1% por pocillo. El volumen total de ensayo por pocillo fue de 40 μl.

35 [0278] Las reacciones se iniciaron después de 10 minutos de incubación a 30°C, por la adición de una mezcla de reacción de 10 μl que contenía NAD (5 μM), <sup>3</sup>H-NAD y oligonucleótidos 30-meros de ADN de doble cadena. Se incluyeron pocillos de reacción designados como positivos y negativos en combinación con los pocillos de compuestos (desconocidos) para calcular los porcentajes de actividades enzimáticas. Las placas se agitaron después durante 2 minutos y se incubaron a 30°C durante 45 minutos.

[0279] Después de la incubación, las reacciones se inactivaron mediante la adición de 50 μl de ácido acético al 30% a cada pocillo. A continuación, las placas se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente.

40 [0280] Las placas se transfirieron a un aparato TopCount NXT (marca comercial) (Packard, RU) para efectuar el recuento por centelleo. Los valores registrados son cuentas por minuto (cpm) en un recuento de cada pocillo de 30 segundos.

[0281] El porcentaje de actividad enzimática para cada compuesto se calcula mediante la ecuación siguiente:

$$\% \text{ inhibición} = 100 - \left( 100 \times \frac{(\text{cpm desconocidos} - \text{cpm medio negativo})}{(\text{cpm medio positivo} - \text{cpm medio negativo})} \right)$$

45 [0282] Se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> (la concentración a la que se inhibe el 50% de la actividad enzimática), que se determinan en un intervalo de concentraciones diferentes, normalmente desde 10 μM hasta 0,01 μM. Estos valores de CI<sub>50</sub> se usan como valores comparativos para la identificación de potencias de compuestos incrementadas.

[0283] Como comparación, mediante el ensayo anterior se determinó que la CI<sub>50</sub> del compuesto 100 (1(2H)-ftalazinona) era de 7,2 μM.

50 [0284] Todos los compuestos de los ejemplos tienen una CI<sub>50</sub> inferior a 0,30 μM y los compuestos siguientes tienen una CI<sub>50</sub> inferior a 0,03 μM: 2, 3, 5, 7, 11-13, 18-20, 23-39 y 41-43.

[0285] El factor de potenciación (FP<sub>50</sub>) de los compuestos se calcula como el cociente entre la CI<sub>50</sub> del crecimiento celular control y la CI<sub>50</sub> del crecimiento celular más el inhibidor de la PARP. Las curvas de inhibición del crecimiento de las células control y de las células tratadas con los compuestos se efectuaron en presencia del agente

alquilante metanosulfonato de metilo (MMS). Los compuestos de prueba se usaron a una concentración fija de 200 nM. Las concentraciones de MMS estuvieron en el intervalo de 0 a 10 µg/ml.

5 **[0286]** El crecimiento celular se evaluó mediante el ensayo de la sulforrodamina B (SRB) (Skehan, P. y col., (1990) New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112). En cada uno de los pocillos de una placa de microvaloración de 96 pocillos de fondo plano se sembraron 2.000 células HeLa en un volumen de 100 µl y se incubaron durante 6 horas a 37°C. Se añadió a las células medio solamente o medio que contenía el inhibidor de la PARP a una concentración final de 200 nM. Las células se dejaron crecer durante 1 hora más antes de la adición de MMS en un intervalo de concentraciones (típicamente 0, 1, 2, 3, 5, 7 y 10 µg/ml) a las células sin tratar o a las células tratadas con el inhibidor de la PARP. Para evaluar la inhibición del crecimiento por el inhibidor de la PARP se usaron células tratadas solo con el inhibidor de la PARP.

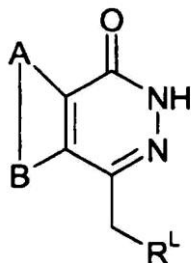
10 **[0287]** Las células se incubaron durante 16 horas más antes de reemplazar el medio, después de lo cual se dejaron crecer otras 72 horas a 37°C. A continuación se retiró el medio y las células se fijaron con 100 µl de ácido tricloroacético helado al 10% (p/v). Las placas se incubaron a 4°C durante 20 minutos y después se lavaron cuatro veces con agua. Después todos los pocillos de células se tiñeron con 100 µl de SRB al 0,4% (p/v) en ácido acético al 1% durante 20 minutos, antes de lavarlos cuatro veces con ácido acético al 1%. Las placas se secaron después durante 2 horas a temperatura ambiente. El colorante de las células teñidas se solubilizó mediante la adición de 100 µl de Tris Base 10 mM a cada pocillo. Las placas se agitaron suavemente y se dejaron a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de medir la densidad óptica a 564 nm en un lector de placas de microvaloración Microquant.

15 **[0288]** Se determinó el FP<sub>50</sub> de los compuestos siguientes que resultó ser superior o igual a 1 para una concentración de 200 nM: 2, 5, 11, 13 y 15-43.

20 **[0289]** La evaluación de la estabilidad de los compuestos se realizó en preparaciones de microsomas y hepatocitos *in vitro* y en modelos animales *in vivo*. Se ensayaron compuestos seleccionados que resultaron mostrar perfiles farmacocinéticos beneficiosos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

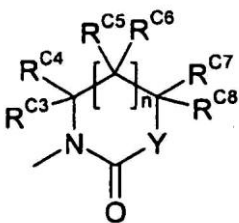


o un isómero (excluyendo los isómeros constitucionales), sal o solvato de este, en el que:

5 A y B representan conjuntamente un anillo bencénico fusionado;

R<sup>L</sup> es un grupo fenilo sustituido en la posición *meta* por el grupo R<sup>2</sup> y sustituido opcionalmente además en la posición *para* por un grupo seleccionado entre halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub>; en que R<sup>2</sup> se selecciona entre:

a)



10 en que:

n es 0;

Y es CR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup>;

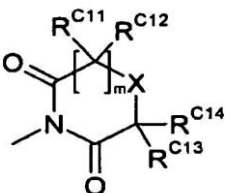
R<sup>C1</sup>, R<sup>C2</sup>, R<sup>C3</sup>, R<sup>C4</sup>, R<sup>C5</sup>, R<sup>C6</sup>, R<sup>C7</sup> y R<sup>C8</sup> se seleccionan independientemente entre H, R, SR, NHC(=O)OR y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por arilo C<sub>5-7</sub>, en que R es alquilo C<sub>1-10</sub> o arilo C<sub>5-6</sub> sustituido opcionalmente por alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>C4</sup> y R<sup>C6</sup>, R<sup>C6</sup> y R<sup>C8</sup> o R<sup>C8</sup> y R<sup>C2</sup> pueden formar juntos opcionalmente un enlace doble;

R<sup>C1</sup> y R<sup>C2</sup>, R<sup>C5</sup> y R<sup>C6</sup> o R<sup>C7</sup> y R<sup>C8</sup> pueden formar opcionalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico C<sub>5-7</sub> espirofusionado y

R<sup>C5</sup> y R<sup>C7</sup> o R<sup>C7</sup> y R<sup>C1</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico sustituido opcionalmente con grupos nitro, alquilo C<sub>1-4</sub> o arilo C<sub>5-6</sub>;

20 b)



en que:

m es 0 ó 1;

X se selecciona entre  $\text{NR}^{\text{N}2}$  y  $\text{CR}^{\text{C}9}\text{R}^{\text{C}10}$ ;

$\text{R}^{\text{N}2}$  se selecciona entre H y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido opcionalmente por arilo  $\text{C}_{5-7}$  o heterociclilo  $\text{C}_{3-7}$ ;

5  $\text{R}^{\text{C}9}$ ,  $\text{R}^{\text{C}10}$ ,  $\text{R}^{\text{C}11}$ ,  $\text{R}^{\text{C}12}$ ,  $\text{R}^{\text{C}13}$  y  $\text{R}^{\text{C}14}$  se seleccionan independientemente entre H, R, SR y  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}$  y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido por arilo  $\text{C}_{5-7}$ , en que R es como se ha definido anteriormente;

$\text{R}^{\text{C}12}$  y  $\text{R}^{\text{C}10}$  o  $\text{R}^{\text{C}10}$  y  $\text{R}^{\text{C}14}$  pueden formar juntos opcionalmente un enlace doble;

$\text{R}^{\text{C}11}$  y  $\text{R}^{\text{C}12}$ ,  $\text{R}^{\text{C}9}$  y  $\text{R}^{\text{C}10}$  o  $\text{R}^{\text{C}13}$  y  $\text{R}^{\text{C}14}$  pueden formar opcionalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico  $\text{C}_{5-7}$  espirofusionado y

10  $\text{R}^{\text{C}11}$  y  $\text{R}^{\text{C}9}$  o  $\text{R}^{\text{C}9}$  y  $\text{R}^{\text{C}13}$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico sustituido opcionalmente con grupos nitro, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o arilo  $\text{C}_{5-6}$ ;

en que los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente insaturados.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^{\text{L}}$  es un grupo fenilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que  $\text{R}^2 = \text{a}$ ).

15 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que  $\text{R}^{\text{C}1}$  y  $\text{R}^{\text{C}2}$  se seleccionan independientemente entre H y R.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que  $\text{R}^{\text{C}1}$  y  $\text{R}^{\text{C}2}$  son los dos H.

20 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que ninguno de  $\text{R}^{\text{C}2}$ ,  $\text{R}^{\text{C}4}$ ,  $\text{R}^{\text{C}6}$  y  $\text{R}^{\text{C}8}$  forma un enlace doble, no hay anillos espirofusionados y ni  $\text{R}^{\text{C}5}$  y  $\text{R}^{\text{C}7}$  ni  $\text{R}^{\text{C}7}$  y  $\text{R}^{\text{C}1}$  forman un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que  $\text{R}^{\text{C}3}$ ,  $\text{R}^{\text{C}4}$ ,  $\text{R}^{\text{C}5}$ ,  $\text{R}^{\text{C}6}$ ,  $\text{R}^{\text{C}7}$  y  $\text{R}^{\text{C}8}$  se seleccionan independientemente entre H y R.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que  $\text{R}^{\text{C}3}$ ,  $\text{R}^{\text{C}4}$ ,  $\text{R}^{\text{C}5}$ ,  $\text{R}^{\text{C}6}$ ,  $\text{R}^{\text{C}7}$  y  $\text{R}^{\text{C}8}$  son todos H.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que  $\text{R}^2 = \text{b}$ ).

25 10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que m es 0.

11. Un compuesto según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que  $\text{R}^{\text{N}2}$  se selecciona entre H y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sin sustituir.

12. Un compuesto según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que X es  $\text{CR}^{\text{C}9}\text{R}^{\text{C}10}$ .

30 13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que  $\text{R}^{\text{C}9}$  y  $\text{R}^{\text{C}10}$  se seleccionan independientemente entre H y R.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que  $\text{R}^{\text{C}9}$  y  $\text{R}^{\text{C}10}$  son los dos H.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que ninguno de  $\text{R}^{\text{C}10}$ ,  $\text{R}^{\text{C}12}$  y  $\text{R}^{\text{C}14}$  forma un enlace doble, no hay anillos espirofusionados y ni  $\text{R}^{\text{C}11}$  y  $\text{R}^{\text{C}9}$  ni  $\text{R}^{\text{C}9}$  y  $\text{R}^{\text{C}13}$  forman un sistema de anillos sustituido opcionalmente.

35 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que  $\text{R}^{\text{C}11}$ ,  $\text{R}^{\text{C}12}$ ,  $\text{R}^{\text{C}13}$  y  $\text{R}^{\text{C}14}$  se seleccionan independientemente entre H y R.

17. Un compuesto según la reivindicación 16, en el que  $\text{R}^{\text{C}11}$ ,  $\text{R}^{\text{C}12}$ ,  $\text{R}^{\text{C}13}$  y  $\text{R}^{\text{C}14}$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y fenilo sustituidos opcionalmente.

40 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16, en el que al menos dos de  $\text{R}^{\text{C}11}$ ,  $\text{R}^{\text{C}12}$ ,  $\text{R}^{\text{C}13}$  y  $\text{R}^{\text{C}14}$  son H.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal.

21. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en la preparación de un medicamento para:

a) el tratamiento de enfermedades vasculares;

5 choque septicémico; choque hemorrágico; lesiones isquémicas, tanto cerebrales como cardiovasculares; lesiones por reperfusión, neurotoxicidad cerebral y cardiovascular, incluyendo tratamientos agudos y crónicos para la apoplejía y la enfermedad de Parkinson; enfermedades inflamatorias, como artritis; esclerosis múltiple; efectos secundarios de la diabetes; así como el tratamiento agudo de la citotoxicidad después de la cirugía cardiovascular;

b) usar como auxiliar en el tratamiento del cáncer o para la potenciación de células tumorales para su tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

10 22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para usar en:

a) el tratamiento de enfermedades vasculares;

15 choque septicémico; choque hemorrágico; lesiones isquémicas, tanto cerebrales como cardiovasculares; lesiones de reperfusión, neurotoxicidad cerebral y cardiovascular, incluyendo tratamientos agudos y crónicos para la apoplejía y la enfermedad de Parkinson; enfermedades inflamatorias, como artritis; esclerosis múltiple; efectos secundarios de la diabetes; así como el tratamiento agudo de la citotoxicidad después de la cirugía cardiovascular;

b) usar como auxiliar en el tratamiento del cáncer o para la potenciación de células tumorales para su tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

5 **Documentos de patente citados en la descripción**

- US 5032617 A [0006]
- US 5215738 A [0006]
- US 5041653 A [0006]
- WO 9118591 A [0009]
- 10 • US 5874444 A [0011]
- GB 0104729 W [0012]
- US 02150601 A [0012]

**Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción**

- D'Amours et al. *Biochem. J.*, 1999, vol. 342, 249-268 [0002]
- 15 • d'Adda di Fagagna et al. *Nature Gen.*, 1999, vol. 23 (1), 76-80 [0003] [0010]
- Althaus, F.R. ; Richter, C. *ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance*. Springer-Verlag, 1987 [0004]
- Rhun et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, vol. 245, 1-10 [0004]
- Miwa et al. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1977, vol. 181, 313-321 [0004]
- 20 • Burzio et al. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1975, vol. 149, 933-938 [0004]
- Hirai et al. *Cancer Res.*, 1983, vol. 43, 3441-3446 [0004]
- Durkacz et al. *Nature*, 1980, vol. 283, 593-596 [0005]
- Berger, N.A. *Radiation Research*, 1985, vol. 101, 4-14 [0005]
- Ben-Hur et al. *British Journal of Cancer*, 1984, vol. 49 (VI), 34-42 [0006]
- 25 • Schlicker et al. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1999, vol. 75, 91-100 [0006]
- Wang et al. *Genes Dev.*, 1995, vol. 9, 509-520 [0007]
- Menissier de Murcia et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, vol. 94, 7303-7307 [0007]
- Cantoni et al. *Biochim. Biophys. Acta*, 1989, vol. 1014, 1-7 [0008]
- Szabo et al. *J. Clin. Invest.*, 1997, vol. 100, 723-735 [0008]
- 30 • Cosi et al. *J. Neurosci. Res.*, 1994, vol. 39, 38-46 [0008]
- Said et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, vol. 93, 4688-4692 [0008]
- Liaudet et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, vol. 97 (3), 10203-10208 [0008]
- Gaken et al. *J. Virology*, 1996, vol. 70 (6), 3992-4000 [0009]
- Rattan ; Clark. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1994, vol. 201 (2), 665-672 [0010]
- 35 • Berge et al. *Pharmaceutically Acceptable Salts*. J. Pharm. Sci., 1977, vol. 66, 1-19 [0093]
- Remington=s *Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Company, 1990 [0142]
- Skehan, P. et al. *New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, vol. 82, 1107-1112 [0286]