



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 131**

51 Int. Cl.:
C07D 237/32 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01976521 .3**
96 Fecha de presentación : **25.10.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1330442**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2003**

54 Título: **Derivados de ftalazinona.**

30 Prioridad: **30.10.2000 GB 0026505**
12.03.2001 US 275066 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2011

73 Titular/es: **KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED**
2 Kingdom Street
London W2 6BD, GB
MAYBRIDGE LIMITED

72 Inventor/es: **Martin, Niall, Morrison B.;**
Smith, Graeme, Cameron M.;
White, Charles, Richard;
Newton, Roger, Frank;
Douglas, Diane, Gillian, "Niwen";
Eversley, Penny, Jane y
Vile, Julia

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 359 131 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ftalazinona

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a derivados de ftalazinona, y a su uso como compuestos 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 habitualmente denominada PARP.
- 10 **[0002]** La enzima PARP de mamíferos (una proteína multidominio de 113 kDa) se ha relacionado con la señalización del daño del ADN por su capacidad de reconocer y unirse rápidamente a roturas en el ADN mono o bicatenario (D'Amours y col., 1999, *Biochem. J.* 342: 249-268).
- 15 **[0003]** Diversas observaciones han conducido a la conclusión de que la PARP participa en una variedad de funciones relacionadas con el ADN incluyendo la amplificación de genes, la división celular, la diferenciación, apoptosis, escisión y reparación de bases de ADN, y también afecta a la longitud de los telómeros y a la estabilidad de los cromosomas (d'Adda di Fagagna y col., 1999, *Nature Gen.*, 23 (1): 76-80).
- 20 **[0004]** Estudios sobre el mecanismo mediante el cual PARP modula la reparación del ADN y otros procesos han identificado 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) sobre una variedad de proteínas nucleares diana, incluyendo la topoisomerasa, las histonas y la propia PARP (Rhun y col., 1998, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245: 1-10).
- 25 **[0005]** La poli(ADP-ribosil)ación también se ha asociado a una transformación maligna. Por ejemplo, la actividad PARP es superior en los núcleos aislados de fibroblastos transformados con SV40, mientras que tanto las células leucémicas como las células de cáncer de colon muestran una mayor actividad enzimática que los leucocitos normales y la mucosa del colon equivalentes (Miwa y col., 1977, *Arch. Biochem. Biophys.* 181: 313-321; Burzio y col., 1975, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 149: 933-938; y Hirai y col., 1983, *Cancer Res.* 43: 3441-3446).
- 30 **[0006]** Para elucidar el papel funcional de la poli (ADP-ribosil)ación en la reparación del ADN se han usado una serie de inhibidores de la PARP de bajo peso molecular. En células tratadas con agentes alquilantes, la inhibición de PARP da lugar a un marcado incremento en la rotura de la cadena de ADN y muerte celular (Durkacz y col., 1980, *Nature* 283: 593-596; Berger, N.A., 1985, *Radiation Research*, 101: 4-14).
- 35 **[0007]** Posteriormente, dichos inhibidores han demostrado mejorar los efectos de la respuesta a la radiación suprimiendo la reparación de daño potencialmente letal (Ben-Hur y col., 1984, *British Journal of Cancer*, 49 (Suppl. VI): 34-42; Schlicker y col., 1999, *Int. J. Radiat. Biol.*, 75: 91-100). Se ha informado que los inhibidores de PARP son eficaces en la radiosensibilización de células tumorales hipóxicas (documentos US 5.032.617; US 5.215.738 y US 5.041.653).
- 40 **[0008]** Además, animales con la PARP inactivada (PARP $-/-$) presentan una inestabilidad genómica en la respuesta a agentes alquilantes e irradiación con rayos γ (Wang y col., 1995, *Genes Dev.*, 9: 509-520; Menissier de Murcia y col., 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 7303-7307).
- 45 **[0009]** También se ha demostrado un papel para la PARP en ciertas enfermedades vasculares, choque séptico, lesión isquémica y neurotoxicidad (Cantoni y col., 1989, *Biochim. Biophys. Acta*, 1014: 1-7; Szabo, y col., 1997, *J. Clin. Invest.*, 100: 723-735). El daño del ADN por radicales de oxígeno que da lugar a roturas en la cadena de ADN, que posteriormente son reconocidas por PARP, es un factor importante en la contribución a dichas enfermedades como demuestran los estudios con inhibidores de PARP (Cosi y col., 1994, *J. Neurosci. Res.*, 39: 38-46; Said y col., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 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. U.S.A.*, 97(3): 10203-10208).
- 50 **[0010]** También se ha demostrado que la infección retroviral eficaz de células de mamíferos se encuentra bloqueada por la inhibición de la actividad PARP. Se demostró que dicha inhibición de infecciones por vectores retrovirales recombinantes se produce en varios tipos celulares diferentes (Gaken y col., 1996, *J. Virology*, 70(6): 3992-4000). Así, se han desarrollado inhibidores de PARP para su uso en terapias anti-víricas y en el tratamiento del

cáncer (documento WO 91/18591).

[0011] Además, se ha especulado que la inhibición de PARP retrasa el comienzo de las características del envejecimiento en fibroblastos humanos (Rattan y Clark, 1994, Biochem. Biophys. Res. Comm., 201 (2): 665-672).
 5 Esto puede estar relacionado con el papel que desempeña PARP en el control de la función de los telómeros (d'Adda di Fagagna y col., 1999, Nature Gen., 23(1): 76-80).

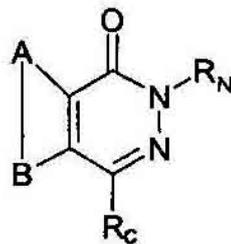
[0012] El documento US 5.874.444 describe una serie de inhibidores de PARP, entre los cuales está la 1(2H)-ftalazinona (100):



10

[0013] Los presentes inventores ahora han descubierto que ciertos derivados de la 1(2H)-ftalazinona y compuestos relacionados presentan inhibición de la actividad de PARP.

15 **[0014]** Por consiguiente, el primer aspecto de la presente invención proporciona el uso de compuestos con la fórmula:



o uno de sus isómeros, sales, solvatos y formas químicamente protegidas, en la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de PARP, donde:

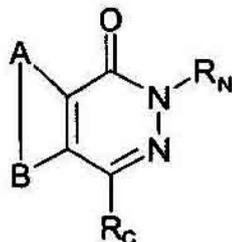
20 A y B juntos representan un anillo aromático fusionado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, hidroxilo, éter, tiol, tioéter, amino, alquilo C₁₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀;

25 R_C es -CH₂-R_L, donde R_L es un grupo arilo C₅₋₂₀, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, acilo, carboxilo, éster, amido, amino, sulfonamido, acilamido, ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona; y R_N es hidrógeno.

30 **[0015]** En particular, el primer aspecto se refiere a la preparación de un medicamento para el tratamiento de: una enfermedad vascular, choque séptico, lesión isquémica, neurotoxicidad, choque hemorrágico, infección vírica, o enfermedades mejoradas con la inhibición de la actividad de PARP.

35 **[0016]** Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en el primer aspecto de la invención en la preparación de un medicamento para su uso como compuesto auxiliar en el tratamiento del cáncer o para potenciar células tumorales para el tratamiento con radiación ionizante y agentes quimioterapéuticos.

[0017] Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la fórmula:



o uno de sus isómeros, sales, solvatos y formas químicamente protegidas, donde:

A y B juntos representan un anillo aromático fusionado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, hidroxilo, éter, tiol, tioéter, amino, alquilo C₁₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀;

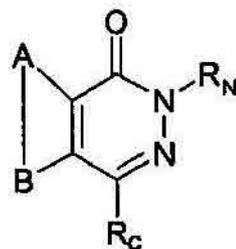
R_C es -CH₂-R_L.

R_L es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, carboxilo, éster, amido, amino, sulfonamido, acilamido, ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona; y R_N es hidrógeno,

10 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

[0019] Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto con la fórmula:



15

o uno de sus isómeros, sales, solvatos y formas químicamente protegidas, donde:

A y B juntos representan un anillo aromático fusionado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, hidroxilo, éter, tiol, tioéter, amino, alquilo C₁₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀;

20 R_C es -CH₂-R_L,

R_L es fenilo sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: heterociclilo C₃₋₂₀, amido, ureido, sulfonamido y aciloxi y opcionalmente sustituido adicionalmente por un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, carboxilo, éster, amido, amino, sulfonamida, acilamido, ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona, y R_N es el hidrógeno.

25

Breve descripción de los dibujos

[0020] Las Figuras 1 a 18 muestran compuestos según la presente invención.

30 **Definiciones**

[0021] El término "anillo aromático" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a una estructura aromática cíclica, que es una estructura cíclica que tiene orbitales con electrones π deslocalizados.

35 **[0022]** El anillo aromático fusionado al núcleo principal, es decir, aquel formado por -A-B-, puede llevar anillos aromáticos fusionados adicionales (que da como resultado, por ejemplo, grupos naftilo o antraceno). El anillo(s) aromático puede comprender únicamente átomos de carbono, o puede comprender átomos de carbono y uno o más heteroátomos, incluyendo, pero no limitado a, átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo(s) preferentemente tiene cinco o seis átomos en el anillo.

40

[0023] El anillo(s) aromático opcionalmente puede estar sustituido. Si el propio sustituyente comprende un grupo arilo, este grupo arilo no se considera una parte del grupo arilo al que está unido. Por ejemplo, en el presente 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.

[0024] En un grupo de realizaciones preferidas, el grupo aromático comprende un único anillo aromático, que tiene cinco o seis átomos en el anillo, cuyos átomos en el anillo se seleccionan entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido. Ejemplos de estos grupos incluyen benceno, pirazina, pirrol, tiazol, isoxazol, y oxazol. También se puede considerar que la 2-pirona es un anillo aromático, pero es menos preferida.

[0025] Si el anillo aromático tiene seis átomos, entonces preferentemente al menos cuatro, o incluso cinco o todos los átomos del anillo son carbono. Los otros átomos en el anillo se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre, prefiriéndose el nitrógeno y el oxígeno. Los grupos adecuados incluyen un anillo con: ningún heteroátomo (benceno); un átomo anular de nitrógeno (piridina); dos átomos en el anillo de nitrógeno (pirazina, pirimidina y piridazina); un átomo anular de oxígeno (pirona); y un átomo anular de oxígeno y uno de nitrógeno (oxazina).

[0026] Si el anillo aromático tiene cinco átomos en el anillo, entonces preferentemente al menos tres de los átomos del anillo son carbono. El resto de átomos en el anillo se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Anillos adecuados incluyen un anillo con: un átomo anular de nitrógeno (pirrol); dos átomos en el anillo de nitrógeno (imidazol, pirazol); un átomo anular de oxígeno (furano); un átomo anular de azufre (tiofeno); un átomo anular de nitrógeno y uno de azufre

[0027] (tiazol); y un átomo anular de nitrógeno y uno de oxígeno (isoxazol u oxazol).

[0028] El anillo aromático puede llevar uno o más grupos sustituyentes en cualquier posición disponible del anillo. Estos sustituyentes se seleccionan entre halo, nitro, hidroxil, éter, tiol, tioéter, amino, alquilo C_{1-7} , heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} . El anillo aromático también puede llevar uno o más grupos sustituyentes que juntos forman un anillo. En particular, éstos pueden ser de la fórmula $-(CH_2)_m-$ u $-O^-(CH_2)_p-O^-$, donde m es 2, 3, 4 ó 5 y p es 1, 2 ó 3.

[0029] Alquilo C_{1-7} : El término "alquilo C_{1-7} " como se usa en el presente documento, se refiere a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un compuesto hidrocarbonado C_{1-7} que tiene entre 1 y 7 átomos de carbono, que puede ser alifático o alicíclico, o una de sus combinaciones, y que puede estar saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado.

[0030] Ejemplos de grupos alquilo C_{1-7} lineales saturados (no sustituidos) incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, y *n*-pentilo (amilos).

[0031] Ejemplos de grupos alquilo C_{1-7} ramificados saturados (no sustituidos) incluyen, pero no están limitados a, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, y *neo*-pentilo.

[0032] Ejemplos de grupos alquilo C_{1-7} alicíclicos (carbocíclicos) saturados (también denominados grupos "cicloalquilo C_{3-7} ") incluyen, pero no están limitados a, grupos no sustituidos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, así como grupos sustituidos (por ejemplo, grupos que comprenden tales grupos), tales como metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo.

[0033] Ejemplos de grupos alquilo C_{1-7} insaturados (no sustituidos) que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono (también denominados grupos "alqueno C_{2-7} ") incluyen, pero no están limitados a, etenilo (vinilo, $-CH=CH_2$), 2-propenilo (alilo, $-CH_2-CH=CH_2$), isopropenil ($-C(CH_3)=CH_2$), butenilo, pentenilo, y hexenilo.

[0034] Ejemplos de grupos alquilo C_{1-7} insaturados (no sustituidos) que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono (también denominados grupos "alquino C_{2-7} ") incluyen, pero no están limitados a, etinilo (etinilo) y 2-propinilo (propargilo).

[0035] Ejemplos de grupos alquilo C_{1-7} alicíclicos (carbocíclicos) insaturados que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono (también denominados grupos "cicloalqueno C_{3-7} ") incluyen, pero no están limitados a, grupos no sustituidos tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, y ciclohexenilo, así como grupos sustituidos (por ejemplo, grupos que comprenden tales grupos) como ciclopropenilmetilo y ciclohexenilmetilo.

- 5 **[0036]** Heterociclilo C_{3-20} : El término "heterociclilo C_{3-20} " como se usa en el presente documento, se refiere a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno anular de un compuesto heterocíclico C_{3-20} no aromático, dicho compuesto que tiene un anillo, o dos o más anillos (por ejemplo, espiro, fusionado, puente), y que
- 10 tiene entre 3 y 20 átomos en el anillo, de los cuales entre 1 y 10 son heteroátomos en el anillo, y donde al menos uno de dichos anillos es un anillo heterocíclico. Preferentemente, cada anillo tiene entre 3 y 7 átomos en el anillo, de los cuales entre 1 y 4 son heteroátomos en el anillo.
- [0037]** " C_{3-20} " denota átomos en el anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos.
- 15 **[0038]** Ejemplos de grupos heterociclilo C_{3-20} que tienen un átomo de nitrógeno anular incluyen, pero no están limitados a, aquellos derivados de la aziridina, azetidina, azetina, pirrolidina, pirrolina, piperidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, y dihidropirrol (azolina).
- 20 **[0039]** Ejemplos de grupos heterociclilo C_{3-20} que tienen un átomo de oxígeno anular incluyen, pero no están limitados a, aquellos derivados de oxirano, oxetano, oxolano (tetrahidrofurano), oxol (dihidrofurano), oxano (tetrahidropirano), dihidropirano, y pirano. Ejemplos de grupos heterociclilo C_{3-20} sustituidos incluyen azúcares, en forma cíclica, por ejemplo, furanosas y piranosas, incluyendo, por ejemplo, ribosa, lixosa, xilosa, galactosa, sacarosa, fructosa, y arabinosa.
- [0040]** Ejemplos de grupos heterociclilo C_{3-20} que tienen un átomo de azufre anular incluyen, pero no están limitados a, los derivados del tiolano (tetrahidrotiofeno, tiano) y tetrahidrotiopirano.
- 25 **[0041]** Ejemplos de grupos heterociclilo C_{3-20} que tienen dos átomos de oxígeno en el anillo incluyen, pero no están limitados a, los derivados del dioxano, por ejemplo, 1,3-dioxano y 1,4-dioxano.
- [0042]** Ejemplos de grupos heterociclilo C_{3-20} que tienen dos átomos de nitrógeno en el anillo incluyen, pero no están limitados a, los derivados de diazolidina (pirazolidina), pirazolina, imidazolidina, imidazolina, y piperazina.
- 30 **[0043]** Ejemplos de grupos heterociclilo C_{3-20} que tienen un átomo de nitrógeno anular y un átomo de oxígeno anular incluyen, pero no están limitados a, los derivados de tetrahidrooxazol, dihidrooxazol, tetrahidroisoxazol, dihidroisoxazol, morfolina, tetrahidrooxazina, dihidrooxazina, y oxazina.
- [0044]** Ejemplos de grupos heterociclilo C_{3-20} que tienen un átomo de oxígeno anular y un átomo de nitrógeno
- 35 anular incluyen, pero no están limitados a, los derivados de oxatolano y oxatiano.
- [0045]** Ejemplos de grupos heterociclilo C_{3-20} que tienen un átomo de nitrógeno anular y un átomo de azufre anular incluyen, pero no están limitados a, los derivados de tiazolina, tiazolidina, y tiomorfolina.
- 40 **[0046]** Otros ejemplos de grupos heterociclilo C_{3-20} incluyen, pero no están limitados a, oxadiazina.
- [0047]** Si el heterociclilo C_{3-20} está sustituido, los sustituyentes están sobre los átomos de carbono, o de nitrógeno (si estuvieran presentes).
- 45 **[0048]** Arilo C_{5-20} : El término "arilo C_{5-20} " como se usa en el presente documento, se refiere a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de un anillo aromático de un compuesto aromático C_{5-20} , dicho compuesto que tiene un anillo, o dos o más anillos (por ejemplo, fusionados), y que tiene entre 5 y 20 átomos en el anillo, y donde al menos uno de dichos anillos es un anillo aromático. Preferentemente, cada anillo tiene entre 5 y 7 átomos en el anillo.
- 50 **[0049]** Los átomos en el anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en los "grupos carboarilo" en cuyo caso el grupo se puede denominar convenientemente como grupo "carboarilo C_{5-20} ".
- [0050]** Ejemplos de grupos arilo C_{5-20} que no tienen heteroátomos en el anillo (es decir, grupos carboarilo C_{5-20})
- 55 incluyen, pero no están limitados a, los derivados del benceno (es decir, fenilo)
- [0051]** (C_6), naftaleno (C_{10}), antraceno (C_{14}), fenantreno (C_{14}), y pireno (C_{16}).
- [0052]** Alternativamente, los átomos en el anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, incluyendo, pero no

limitado a oxígeno, nitrógeno y azufre, como en los "grupos heteroarilo". En este caso, el grupo se puede denominar convenientemente como grupo "heteroarilo C₅₋₂₀", donde "C₅₋₂₀" denota átomos en el anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Preferentemente, cada anillo tiene entre 5 y 7 átomos en el anillo, de los cuales entre 0 y 4 son heteroátomos en el anillo.

5 **[0053]** Ejemplos de grupos heteroarilo C₅₋₂₀ incluyen, pero no están limitados a, grupos heteroarilo C₅ derivados del furano (oxol), tiofeno (tiol), pirrol (azol), imidazol (1,3-diazol), pirazol (1,2-diazol), triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, y oxatriazol; y grupos heteroarilo C₆ derivados de la isoxazina, piridina (azina), piridazina (1,2-diazina), pirimidina (1,3-diazina; por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina), triazina, tetrazol, y oxadiazol (furazano).

[0054] El grupo heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o un heteroátomo en el anillo.

15 **[0055]** Ejemplos de grupos heteroarilo C₅₋₂₀ que comprenden anillos fusionados incluyen, pero no están limitados a, grupos heteroarilo C₉ derivados del benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol; grupos heteroarilo C₁₀ derivados de la quinolina, isoquinolina, benzodiazina, piridopiridina; grupos heteroarilo C₁₄ derivados de acridina y xanteno.

20 **[0056]** Los anteriores grupos alquilo C₁₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, y arilo C₅₋₂₀, ya sean solos o como parte de otro sustituyente, pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre ellos mismos y los sustituyentes adicionales listados a continuación:

Halo: -F, -Cl, -Br, y -I.

Hidroxi: -OH.

25 **[0057]** Éter: -OR, donde R es un sustituyente éter, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇ (también denominado grupo alcoxi C₁₋₇), un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ (también denominado grupo heterociclioxi C₃₋₂₀), o un grupo arilo C₅₋₂₀ (también denominado grupo ariloxi C₅₋₂₀), preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇.

Nitro: -NO₂.

Ciano (nitrilo, carbonitrilo): -CN.

30 Acilo (ceto): -C(=O)R, donde R es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇ (también denominado alquilacilo C₁₋₇ o alcanilo C₁₋₇), un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ (también denominado heterocicliacilo C₃₋₂₀) o un grupo arilo C₅₋₂₀ (también denominado arilacilo C₅₋₂₀), preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no están limitados a, -C(=O)CH₃ (acetilo), -C(=O)CH₂CH₃ (propionilo), -C(=O)C(CH₃)₃ (butirilo), y -C(=O)Ph (benzoilo, fenona).

35 Carboxi (ácido carboxílico): -COOH.

[0058] Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo): -C(=O)OR, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos éster incluyen, pero no están limitados a, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, y -C(=O)OPh.

45 **[0059]** Amido (carbamoilo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida): -C(=O)NR¹R², donde R¹ y R² son independientemente sustituyentes amino, como se define para los grupos amino. Ejemplos de grupos amido incluyen, pero no están limitados a, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, y -C(=O)N(CH₂CH₃)₂, así como grupos amido en los que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura heterocíclica como en, por ejemplo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, y piperazinocarbonilo.

50 **[0060]** Amino: -NR¹R², donde R¹ y R² son independientemente sustituyentes amino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇ (también denominado alquilamino C₁₋₇ o dialquilamino C₁₋₇), un grupo heterocíclico C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente H o un grupo alquilo C₁₋₇, o, en el caso de un grupo amino "cíclico", R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene entre 4 y 8 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos amino incluyen, pero no están limitados a, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, y -NHPh. Ejemplos de grupos amino cíclicos incluyen, pero no están limitados a, aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, perhidrodiazepino, morfolino, y tiomorfolino. Los grupos amino cíclicos pueden estar sustituidos sobre sus anillos por cualquiera de los sustituyentes definidos en el presente documento, por ejemplo, carboxilo, carboxilato y amido. Una forma particular del grupo amino es aquella en la que uno de R¹ y R² es una sulfona (-S(=O)₂R), donde R es un sustituyente sulfona, y este grupo se puede denominar grupo sulfonamido. Ejemplos de grupos sulfonamido incluyen, pero no están limitados a, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂Ph y -

NHS(=O)₂C₆H₄F.

5 **[0061]** Acilamido (acilamino): -NR¹C(=O)R², donde R¹ es un sustituyente amida, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente H o un grupo alquilo C₁₋₇, más preferentemente H, y R² es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos acilamida incluyen, pero no están limitados a, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂CH₃, y -NHC(=O)Ph.

10 **[0062]** Una forma particular del grupo acilamido es aquella en la que R² es un grupo amino (-NR³R⁴), donde R³ y R⁴ son independientemente sustituyentes amino, y este grupo se puede denominar grupo ureido. Ejemplos de grupos ureido incluyen, pero no están limitados a, -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, y -NHC(=O)NHPh.

15 **[0063]** Aciloxi (éster inverso): -OC(=O)R, donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero no están limitados a, -OC(=O)CH₃ (acetoxi), -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)C(CH₃)₃, -OC(=O)Ph, -OC(=O)C₆H₄F, y -OC(=O)CH₂Ph.
Tiol: -SH.

20 **[0064]** Tioéter (sulfuro): -SR, donde R es un sustituyente tioéter, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇ (también denominado grupo alquiltio C₁₋₇), un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos alquiltio C₁₋₇ incluyen, pero no están limitados a, -SCH₃ y -SCH₂CH₃.

25 **[0065]** Sulfóxido (sulfonilo): -S(=O)R, donde R es un sustituyente sulfóxido, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos sulfóxido incluyen, pero no están limitados a, -S(=O)CH₃ y -S(=O)CH₂CH₃.

30 **[0066]** Sulfona (sulfonilo): -S(=O)₂R, donde R es un sustituyente sulfona, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos sulfona incluyen, pero no están limitados a, -S(=O)₂CH₃ (metanosulfonilo, mesilo), -S(=O)₂CF₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, y 4-metilfenilsulfonilo (tosilo).

35 **[0067]** Como se ha mencionado anteriormente, los grupos que forman los grupos sustituyentes listados anteriormente, por ejemplo, alquilo C₁₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀, y arilo C₅₋₂₀, pueden ellos mismos estar sustituidos. Así, las definiciones anteriores cubren grupos sustituyentes que están sustituidos.

Preferencias adicionales

40 **[0068]** Las siguientes preferencias se pueden aplicar a cada aspecto de la presente invención, donde sean aplicables.

45 **[0069]** En la presente invención, el anillo(s) aromático fusionado representado por -A-B- preferentemente consta únicamente de átomos de carbono en el anillo, y así puede ser benceno, naftaleno, y más preferentemente benceno. Como se ha descrito anteriormente, estos anillos pueden estar sustituidos, pero en algunas realizaciones preferentemente están sin sustituir.

[0070] R_N se selecciona preferentemente entre hidrógeno, y amido. En una forma de realización, R_N es preferentemente amido, donde un sustituyente amido es fenilo, opcionalmente sustituido por flúor, preferentemente en posición *para*. En otra forma de realización, R_N es preferentemente H.

50 **[0071]** R_L es preferentemente un anillo benceno, naftaleno, piridina o 1,3-benzodioxol, y más preferentemente un anillo benceno.

55 **[0072]** Cuando R_L es un anillo benceno, preferentemente está sustituido. El uno o más sustituyentes se pueden seleccionar entre: alquilo C₁₋₇, más preferentemente metilo, CF₃; arilo C₅₋₂₀; heterociclilo C₃₋₂₀; halo, más preferentemente flúor; hidroxilo; éter, más preferentemente metoxilo, fenoxilo, benciloxilo, y ciclopentiloxilo; nitro; ciano; grupos carbonilo, tal como carboxi, éster y amido; amino (incluyendo sulfonamido), más preferentemente -NH₂, -NHPh, y grupos cicloamino, tal como morfolino; acilamido, incluyendo grupos ureido, donde el sustituyente acilo o amino es preferentemente fenilo, que él mismo está opcionalmente fluorado; aciloxilo; tiol; tioéter; sulfóxido; sulfona.

[0073] En un grupo de realizaciones, el flúor es un sustituyente particularmente preferido, junto con sustituyentes que contienen un fenilo, o un componente fenilo fluorado.

[0074] Los sustituyentes preferidos del anillo benceno, cuando R_L es fenilo incluyen:

- 5 (i) acilamido, donde el sustituyente amida se selecciona entre alquilo C_{1-7} , heterociclilo C_{3-20} , y arilo C_{5-20} , más preferentemente alquilo C_{1-7} y arilo C_{5-20} , cuyos grupos están opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes opcionales se pueden seleccionar entre cualquiera de los anteriores, pero los de interés particular incluyen grupos alquilo C_{1-7} y arilo C_{5-20} , halo, éter, tioéter y grupos sulfona;
- 10 (ii) ureido, donde un sustituyente amina es preferentemente hidrógeno, y el otro se selecciona entre alquilo C_{1-7} , heterociclilo C_{3-20} , y arilo C_{5-20} , más preferentemente alquilo C_{1-7} y arilo C_{5-20} , cuyos grupos están opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes opcionales se pueden seleccionar entre cualquiera de los anteriores, pero los de interés particular incluyen grupos alquilo C_{1-7} , heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} , halo y grupos éter;
- 15 (iii) sulfonamino, donde el sustituyente amina es preferentemente hidrógeno y el sustituyente sulfona se selecciona entre alquilo C_{1-7} , heterociclilo C_{3-20} , y arilo C_{5-20} , más preferentemente alquilo C_{1-7} y arilo C_{5-20} , cuyos grupos están opcionalmente sustituidos de manera adicional. Los sustituyentes opcionales se pueden seleccionar entre cualquiera de los anteriores, pero los de interés particular incluyen grupos arilo C_{5-20} y grupos acilamido;
- 20 (iv) aciloxilo, donde el sustituyente aciloxilo se selecciona entre alquilo C_{1-7} , heterociclilo C_{3-20} , y arilo C_{5-20} , más preferentemente alquilo C_{1-7} y arilo C_{5-20} , cuyos grupos están opcionalmente sustituidos de manera adicional. Los sustituyentes opcionales se pueden seleccionar entre cualquiera de los anteriores, pero los de interés particular incluyen grupos alquilo C_{1-7} y arilo C_{5-20} , halo, éter, tioéter, sulfona y grupos nitro.

[0075] Si A y B juntos representan un anillo aromático fusionado sustituido, se prefieren particularmente sustituyentes en las cinco posiciones.

[0076] Cuando sea apropiado, las preferencias anteriores se pueden adaptar en combinación con las demás.

Otras formas incluidas

- 30 **[0077]** En lo anterior están incluidas las formas iónicas, salinas, solvatadas, y protegidas muy conocidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia al ácido carboxílico (-COOH) también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO⁻), una de sus sales o solvatos, así como formas protegidas convencionales. De manera similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N⁺HR¹R²), una sal o un solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal clorhidrato, así como formas protegidas convencionales de un grupo amino. De manera similar, una
- 35 referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma aniónica (-O⁻), una de sus sales o solvatos, así como formas protegidas convencionales de un grupo hidroxilo.

Isómeros, sales, solvatos y formas protegidas

- 40 **[0078]** Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas particulares, incluyendo pero no limitado 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 *sinclinales* y *anticlinales*; formas α y β ; formas *axiales* y *ecuatoriales*; conformaciones de *bote*, *silla*, *torcida*, *sobre*, y de *media silla*; y sus combinaciones, en lo sucesivo denominadas colectivamente como "isómeros" (o "formas isoméricas").

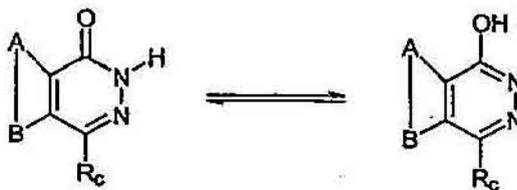
[0079] Si el compuesto está en forma cristalina, puede existir en una serie de formas polimórficas diferentes.

- 50 **[0080]** Nótese que, excepto para lo descrito a continuación para las formas tautoméricas, específicamente excluidas del término "isómeros", como se usa en el presente documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de meramente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxilo, -OCH₃, no se debe interpretar como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH₂OH. De manera similar, una referencia a *orto*-clorofenilo no se debe interpretar como una referencia a su isómero estructural, el *meta*-clorofenilo.
- 55 No obstante, una referencia a una clase de estructuras puede incluir perfectamente formas isoméricas que estructuralmente entran dentro de esta clase (por ejemplo, alquilo C_{1-7} incluye *n*-propilo e *iso*-propilo; butilo incluye *n*-, *iso*-, *sec*-, y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye *orto*-, *meta*-, y *para*-metoxifenilo).

[0081] La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, a formas ceto, enol, y enolato como

por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol, imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, N-nitroso/hidroxiato, y nitro/aci-nitro.

5 **[0082]** Particularmente relevante para la presente invención es el par tautomérico que existe cuando R_N es H, ilustrado a continuación:



10 **[0083]** Nótese que incluidos específicamente en el término "isómero" están los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D), y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

15 **[0084]** A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas esas formas isoméricas, incluyendo mezclas (completa o parcialmente) racémicas y otras mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de esas formas isoméricas son conocidos en la materia o se obtienen fácilmente adaptando los procedimientos enseñados en el presente documento, u otros procedimientos, de una manera conocida.

20 **[0085]** A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye sus formas iónicas, salinas, solvatadas, y protegidas, por ejemplo, como se describe a continuación, así como sus diferentes formas polimórficas.

25 **[0086]** Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge y col., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

30 **[0087]** Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser $-\text{COO}^-$), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes alcalino-térreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, iones de amonio (es decir, NH_4^+) e iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario habitual es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

35 **[0088]** Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, y fosforoso. Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, palmítico, láctico, málico, pamoico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, aspártico, benzoico, cinnámico, pirúvico, salicílico, sulfanílico, 2-
40 acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, valérico, y glucónico. Ejemplos de aniones poliméricos adecuados incluyen, pero no están limitados a, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

45 **[0089]** Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto activo. El término "solvato" se usa en el presente 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 disolvente se puede denominar de manera conveniente como hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un

dihidrato, un trihidrato, etc. Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manipular el compuesto activo en una forma químicamente protegida. El término "forma químicamente protegida", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos se protegen de reacciones químicas no deseadas, esto es, están en forma de grupo protegido o protector (también conocido como grupo enmascarado o enmascarante o grupo bloqueado o bloqueante). Protegiendo un grupo funcional reactivo, se pueden llevar a cabo reacciones que implican a otros grupos funcionales reactivos no protegidos sin afectar al grupo protegido; el grupo protector se puede eliminar, normalmente en una etapa posterior, sin que afecte sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts, Wiley, 1991).

[0090] Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede estar protegido en forma de éter (-OR) o de éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un *t*-butiléter; un bencilo, benzhidrilo (difenilmetilo), o tritil (trifenilmetil)éter; un trimetilsilil o *t*-butildimetilsilil éter; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH₃, -OAc).

[0091] Por ejemplo un grupo aldehído o cetona puede estar protegido en forma de acetal o cetal, respectivamente, en donde el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), mediante reacción, por ejemplo, con un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

[0092] Por ejemplo, un grupo amina se puede proteger en forma de amida o uretano, por ejemplo, como: una metilamida (-NHCO-CH₃); una benciloxiamida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una *t*-butoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxiamida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxiamida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxiamida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida (-NH-Troc), como una aliloxiamida (-NH-Alloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxiamida (-NH-Psec); o, en casos adecuados, como un N-óxido (>NO•).

[0093] Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico se puede proteger en forma de éster, por ejemplo, como: un alquiléster C₁₋₇ (por ejemplo, un metiléster; un *t*-butiléster); un haloalquiléster C₁₋₇ (por ejemplo, un trihaloalquiléster C₁₋₇); un trialquil C₁₋₇-silil-alquiléster C₁₋₇; o un aril C₅₋₂₀-alquiléster C₁₋₇ (por ejemplo, un benciléster; un nitrobenciléster); o como una amida, por ejemplo, como una metilamida.

[0094] Por ejemplo, un grupo tiol se puede proteger en forma de tioéter (-SR), por ejemplo, como: un benciltioéter; un acetamidometiléter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

35 Acrónimos

[0095] Por comodidad, muchos restos químicos se representan usando abreviaturas muy conocidas, incluyendo pero no limitado a, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo (nPr), *iso*-propilo (iPr), *n*-butilo (nBu), *terc*-butilo (tBu), *n*-hexilo (nHex), ciclohexilo (cHex), fenilo (Ph), bifenilo (biPh), bencilo (Bn), naftilo (naph), metoxi (MeO), etoxilo (EtO), benzoilo (Bz), y acetilo (Ac).

[0096] Por comodidad, muchos compuestos químicos se representan usando abreviaturas muy conocidas, incluyendo pero no limitado a, metanol (MeOH), etanol (EtOH), *iso*-propanol (i-PrOH), metiletilcetona (MEK), éter o dietiléter (Et₂O), ácido acético (AcOH), diclorometano (cloruro de metileno, DCM), ácido trifluoroacético (TFA), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), y dimetilsulfóxido (DMSO).

Síntesis

[0097] Los compuestos de la invención se pueden sintetizar mediante diversos procedimientos, cuyos ejemplos se proporcionan a continuación. Algunas vías sintéticas se presentan en Yamaguchi, y col., J. Med. Chem. 1993, 36, 4502 - 4068.

[0098] En general, una etapa clave en la síntesis de estos compuestos es la adición/inserción de hidrazina, proporcionando así los átomos de nitrógeno en el anillo adyacentes en la fracción central. Esta adición de hidrazina en particular se consigue mediante una etapa de inserción del anillo en las vías ejemplificadas a continuación.

[0099] El anillo aromático formado (representado por -A-B-) normalmente se deriva antes de las vías mostradas a continuación, y los materiales de partida con la estructura y el patrón de sustitución deseados están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar fácilmente. La ruta 2 ejemplifica una estrategia en donde el anillo aromático

ya está sustituido al comienzo de la ruta sintética.

[0100] La ruta ilustrada da lugar a compuestos en los que R_N es H. Los posibles sustituyentes en esta posición se pueden añadir mediante el uso de un electrófilo apropiado con condiciones de reacción adecuadas.

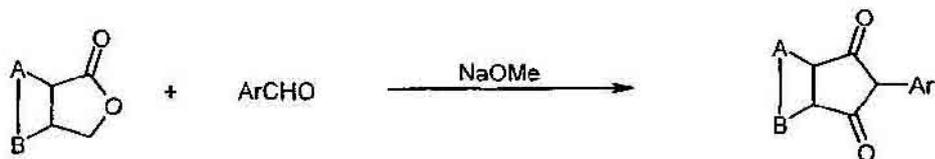
5

[0101] La derivación posterior de los grupos sobre R_C se puede llevar a cabo usando una variedad de procedimientos convencionales, algunos de los cuales se ilustran en "Etapas de derivación adicionales".

Ruta 1

10 Parte 1: Síntesis de 2-arilindan-1,3-dionas

[0102]



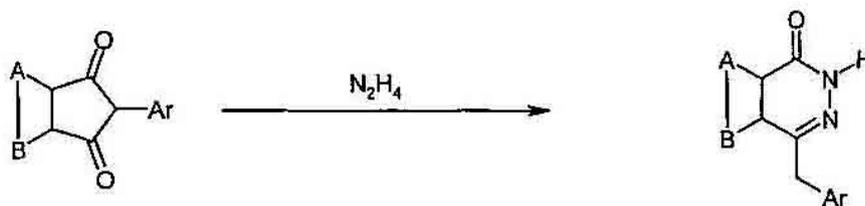
[0103] A una disolución enfriada en hielo de ftaluro o equivalente (13,41 g; 0,1 mol) y el aldehído aromático (0,1 mol) en una mezcla de metanol (50 ml) y propionato de etilo (50 ml) se le añadió una disolución de metóxido sódico en metanol [sodio (9,20 g; 0,4 mol) en metanol (50 ml)] manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. A continuación la disolución se calentó a reflujo suave durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se echó sobre agua (500 ml). La mezcla se lavó con éter (5 × 100 ml) y la capa acuosa se acidificó con ácido acético y el sólido se filtró. Esto se usó en bruto en la siguiente fase.

15

20

Parte 2: Reacción de 2-arilindan-1,3-dionas con hidrato de hidrazina

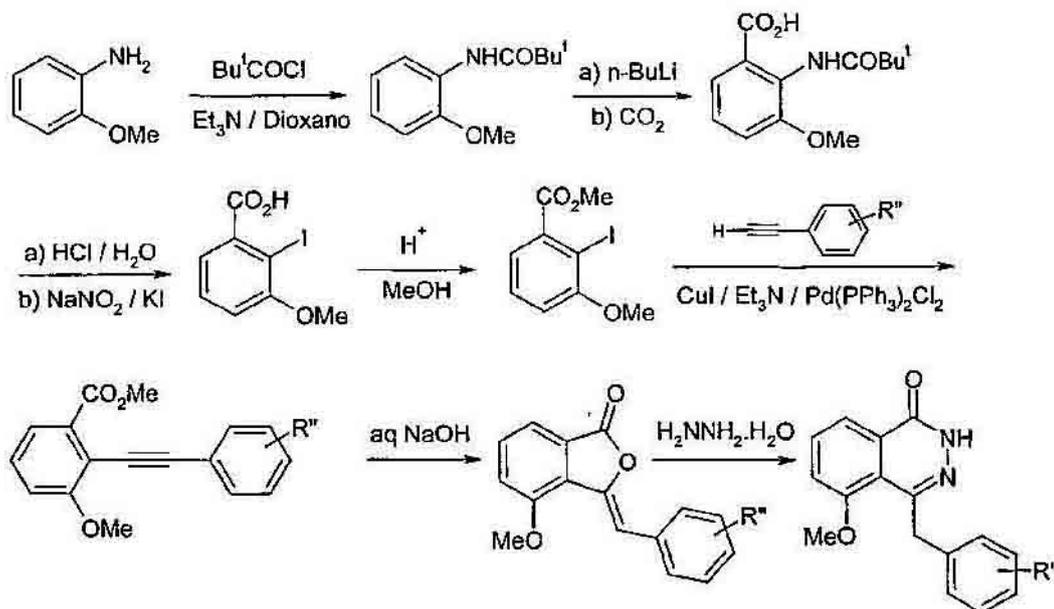
[0104]



25 **[0105]** Una suspensión de 2-arilindan-1,3-dionas (20 mmol) en monohidrato de hidrazina (40 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas, se enfrió y el producto se filtró. El sólido se lavó con etanol.

Ruta 2

[0106]



- 5 **[0107]** Se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (120 g, 1 mol) a temperatura ambiente a una disolución agitada de 2-metoxi-anilina (123 g, 1 mol) y trietilamina (111 g, 1,1 mol) en 1,4-dioxano (1200 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se vertió en agua (3000 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (3×300 ml), a continuación los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y los disolventes se eliminaron a vacío para dar N-(2-metoxifenil)pivalamida (198 g; 96%) en forma de sólido de bajo punto de fusión que se usó sin purificación adicional.
- 10 **[0108]** Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano; 200 ml, 0,32 mol) en nitrógeno a -10°C a una disolución agitada de N-(2-metoxifenil)pivalamida (27,6 g, 0,133 mol) en tetrahidrofurano (600 ml), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas más, y a continuación se añadió a un gran exceso de dióxido de carbono sólido picado. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 3 M (200 ml) y el tetrahidrofurano se eliminó a vacío. El sólido resultante se recogió por filtración y se cristalizó en acetonitrilo para dar ácido 3-metoxi-2-pivalamidobenzoico (21 g; 63%) en forma de sólido, p.f.: $117\text{-}120^\circ\text{C}$. La concentración de los líquidos dio una segunda cosecha (2,6 g; 8%).
- 15 **[0109]** Una mezcla agitada de ácido 3-metoxi-2-pivalamidobenzoico (20 g; 0,08 mol) y ácido clorhídrico 7 M (280 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas y a continuación se enfrió a 0°C . Se añadió una disolución de nitrito sódico (5,8 g, 0,09 mol) en agua (46 ml) gota a gota a $<5^\circ\text{C}$, la mezcla se agitó a $0\text{-}5^\circ\text{C}$ durante 2 horas, y a continuación se añadió gota a gota a $0\text{-}5^\circ\text{C}$ una disolución de yoduro potásico (17,8 g, 0,11 mol) en agua (39 ml). La mezcla agitada se calentó a $70\text{-}80^\circ\text{C}$ durante 2 horas y a continuación se enfrió en hielo. El producto se extrajo en acetato de etilo (3×300 ml), los extractos combinados se lavaron con una disolución de tiosulfato sódico acuoso al 20% (3×300 ml), a continuación se secaron (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para dar ácido 2-yodo-3-metoxibenzoico (13 g, 58%) en forma de sólido, p.f.: $142\text{-}146^\circ\text{C}$.
- 20 **[0110]** Una mezcla agitada de ácido 2-yodo-3-metoxibenzoico (20 g, 0,07 mol; preparada de una manera similar a la descrita anteriormente), metanol (300 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3,5 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a agua (1500 ml). El producto se extrajo en diclorometano (3×500 ml), los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5% (3×500 ml), a continuación se secaron (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para dar 2-yodo-3-metoxibenzoato de metilo (18,5 g, 90%) en forma de sólido, p.f.: $58\text{-}61^\circ\text{C}$.
- 25 **[0111]** Se añadió fenilacetileno (0,063 mol) convenientemente sustituido a temperatura ambiente en nitrógeno a una disolución agitada de yoduro de cobre (I) (0,1 g, 6,3 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina) de paladio (II) (0,43 g, 6,3 mmol), y 2-yodo-3-metoxibenzoato de metilo (18,5 g, 0,063 mol) en trietilamina (375 ml), la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 72 horas, y a continuación se añadió a ácido clorhídrico 5 M (1000 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (3 × 400 ml), los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío para dar el 3-metoxi-2-(feniletinilo sustituido)benzoato de metilo que se usó sin purificación adicional.

- 5 **[0112]** Una mezcla del 3-metoxi-2-(feniletinilo sustituido)benzoato en bruto y una disolución acuosa de hidróxido sódico al 30% (302 ml) se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con la adición de ácido sulfúrico concentrado. El producto se extrajo en éter (3 × 500 ml), los extractos combinados se lavaron con una disolución acuosa de carbonato sódico al 10% (2000 ml), a continuación se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío para dar ftaluro de 4-metoxi-3-(bencilideno sustituido) que se usó sin purificación adicional.

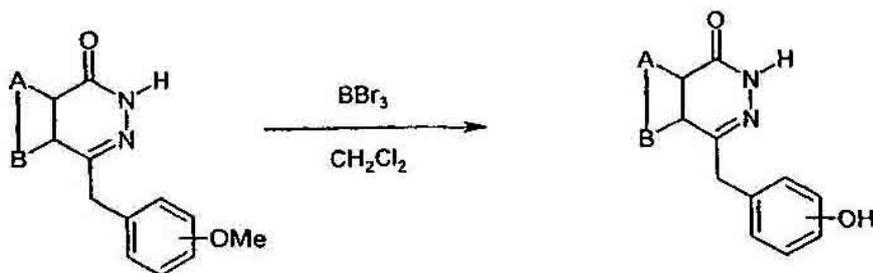
15 **[0113]** Una mezcla de ftaluro de 4-metoxi-3-(bencilideno sustituido) en bruto (14 g) e hidrato de hidrazina (83 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó bien con etanol y se secó a vacío para dar el compuesto deseado.

15 **[0114]** La sustitución del anillo aromático en el material de partida se puede alterar según sea conveniente.

Derivación adicional

(a) Desmetilación de 4-(metoxibencil)-1(2H)-ftalazinonas

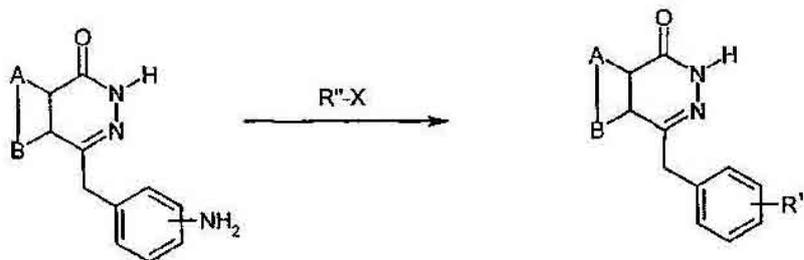
20 **[0115]**



- 25 **[0116]** A una suspensión de la metoxibencilftalazinona o equivalente (0,7 g; 2,65 mmol) en diclorometano (5 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió una disolución de tribromuro de boro en diclorometano (1 M; 6 ml; 6,0 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas, se enfrió y se vertió sobre hidróxido sódico (10%; 25 ml). La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa se acidificó (HCl) y el sólido se filtró.

(b) Derivación de 4-(aminobencil)-1(2H)-ftalazinonas

[0117]



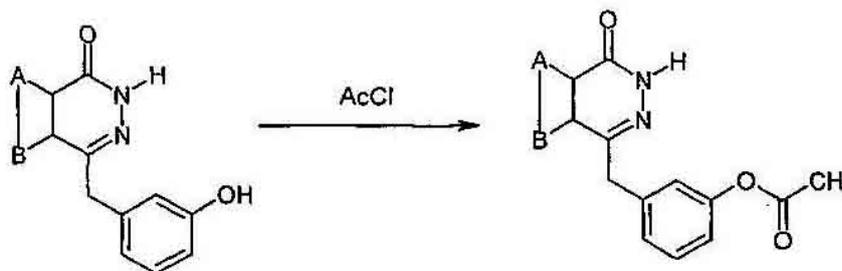
30

- [0118]** A una disolución agitada de la aminobencilftalazinona o equivalente (0,6 g; 2,4 mmol) y trietilamina (0,24 g; 2,4 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió gota a gota el electrófilo (2,4 mmol). A continuación la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas, se enfrió y se vertió en agua (100 ml). A continuación el sólido se filtró y se lavó con agua y etanol antes de secar a vacío.

35

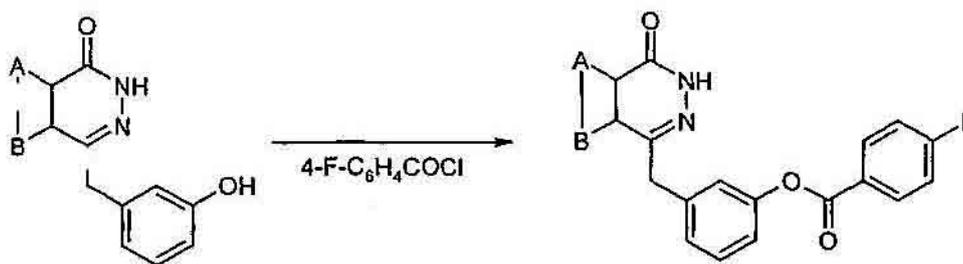
(c) Acilación de hidroxibencilftalazinonas

[0119] La acilación generalmente se lleva a cabo con la adición del cloruro de ácido apropiado a la hidroxibencilftalazinona en condiciones adecuadas. A continuación se dan ejemplos de esto:



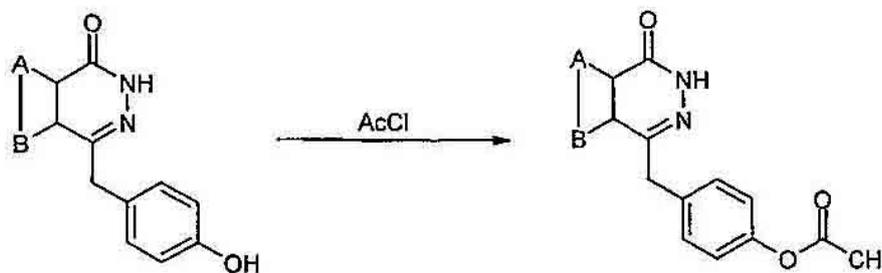
A una disolución agitada de la hidroxibencilftalazinona o equivalente (por ejemplo, **164**) (0,7 g; 2,79 mmol) y trietilamina (0,28 g; 2,79 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,2 ml; 2,79 mmol). A continuación la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas, se enfrió y se vertió en agua (100 ml). A continuación el sólido se filtró y se lavó con agua y etanol antes de secar a vacío.

(ii)



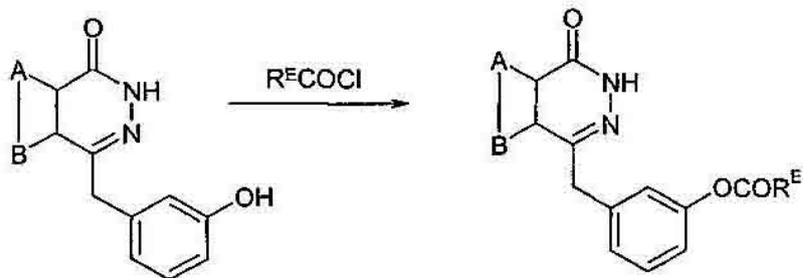
Una suspensión agitada de la hidroxibencilftalazinona (1,36 g; 5,41 mmol), trietilamina (0,61 g; 6,00 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzilo (0,86 g; 5,41 mmol) en 1,4-dioxano seco (50 ml) se calentó a temperatura de reflujo, con la exclusión de la humedad (CaCl_2), durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se vertió en agua (250 ml) y el sólido se filtró. A continuación el sólido en bruto se sometió a ebullición en ciclohexano (10 ml), se enfrió y se filtró.

(iii)



Una suspensión agitada de hidroxibencilftalazinona (0,70 g; 2,79 mmol) o equivalente, trietilamina (0,4 ml; 2,79 mmol) y cloruro de acetilo (0,2 ml; 2,79 mmol) en 1,4-dioxano seco (40 ml) se calentó a temperatura de reflujo, con la exclusión de la humedad (CaCl_2), durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se vertió en agua (250 ml) y el sólido se filtró.

(iv)

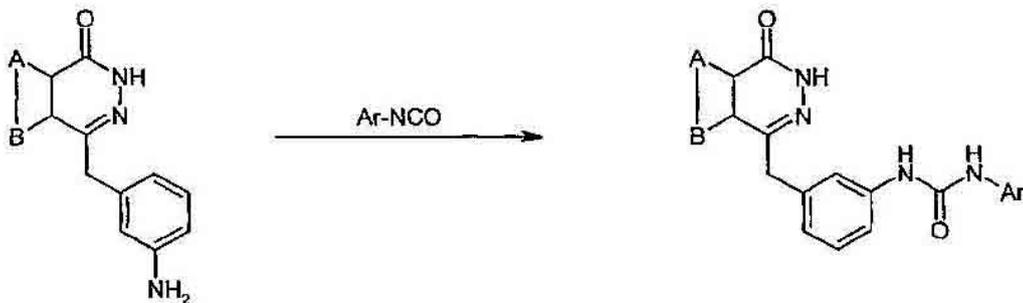


Se añadió el cloruro de ácido apropiado (0,24 mmol) a una disolución agitada de 4-(3-hidroxibencil)ftalazin-1(2H)-ona (50 mg, 0,2 mmol) o equivalente y trietilamina (33 μ l) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. En algunos casos fue necesario el calentamiento a temperatura de reflujo para forzar que la reacción prosiguiese hasta su terminación. Una vez se hubo completado la reacción, la mezcla se diluyó con agua helada y el producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó (MgSO_4), y a continuación el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó para dar el éster requerido. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC a escala preparativa sobre un LC Gilson usando una columna C18 4μ de Jones Chromatography Genesis con un gradiente de elución entre el ácido tricloroacético acuoso y el acetonitrilo como eluyentes.

(d) Derivación de 3-(aminobencil)-1(2H)ftalazinonas

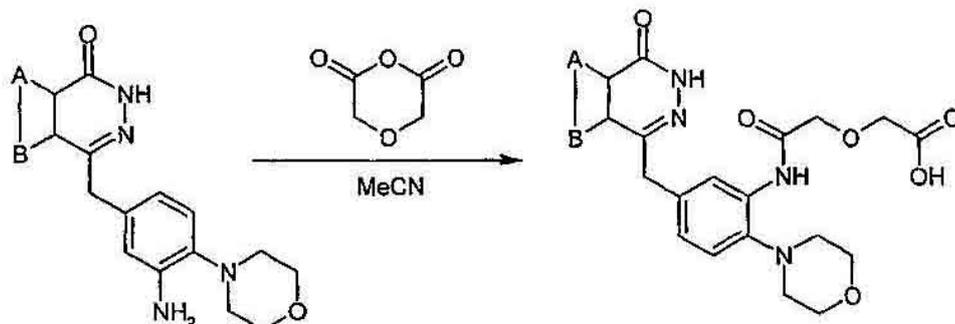
[0120]

15 (i)

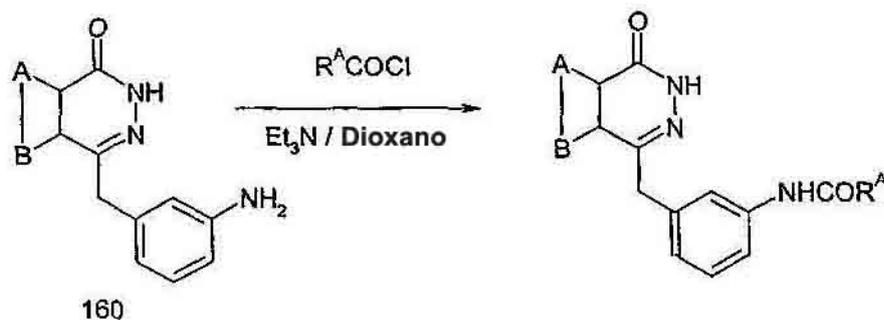


A una disolución agitada de la aminobencilftalazinona (160) (1,00 g; 40 mmol) o equivalente en 1,4-dioxano seco (25 ml) a 40°C se le añadió el isocianato apropiado (40 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas más, se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró.

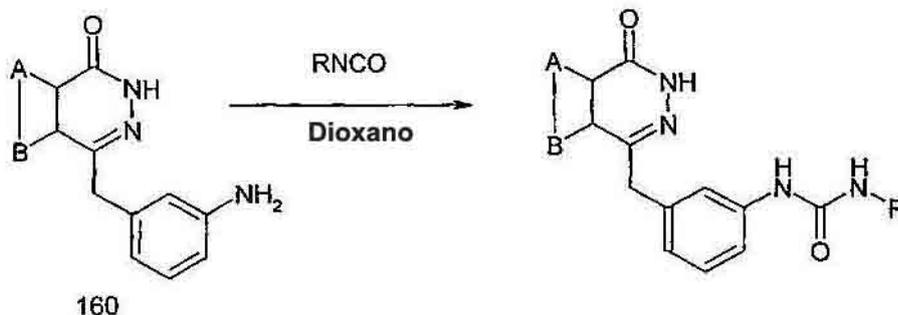
(ii)



A una disolución agitada de la aminoftalazinona (197) (1,00 g; 2,97 mmol) o equivalente en acetonitrilo (25 ml) se le añadió anhídrido diglicólico (0,35 g; 3,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el sólido se filtró. El sólido en bruto se disolvió en NaOH (10%; 20 ml) y se filtró a través de Celite. A continuación la fase acuosa se acidificó y el sólido se filtró.
5 (iii)



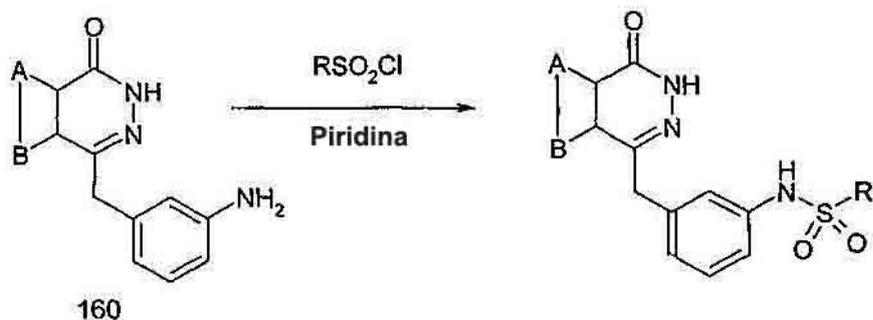
Se añadió el cloruro de ácido apropiado (0,2 mmol) a una disolución agitada de la aminobenciftalazinona 160 (0,05 g, 0,2 mmol) o equivalente y trietilamina (33 μ l) en 1,4-dioxano (0,5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y a continuación se diluyó con agua (10 ml). El producto se recogió por filtración, se lavó con agua (5 ml) y se secó a vacío para dar la amida requerida.
10 (iv)



Una mezcla de la aminobenciftalazinona 160 (0,5 g, 2 mmol) o equivalente y 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el sólido se hubo disuelto (5-15 minutos). Se añadió el isocianato apropiado (2 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó bien con agua y se
15

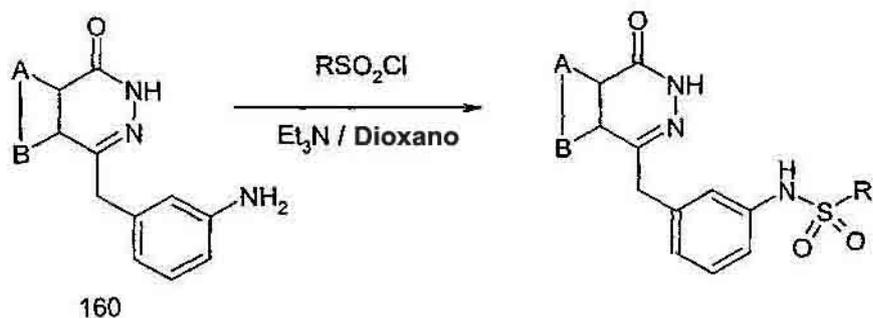
secó a vacío para dar el producto ureído requerido.

(v) (a)



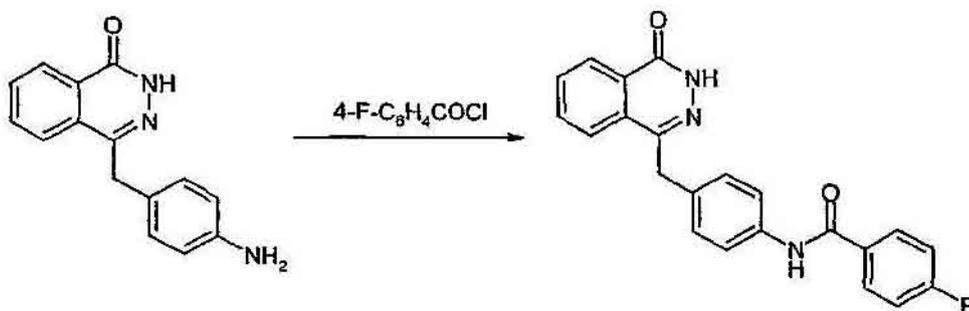
- 5 Se añadió el cloruro de sulfonilo apropiado (1 mmol) a una disolución de la aminobenzilfthalazinona 160 (0,25 g, 1 mmol) o equivalente en piridina (10 ml), la mezcla agitada se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas, y a continuación se diluyó con agua (200 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó bien con agua y se secó a vacío para dar el producto sulfonamido requerido.

(v) (b)



- 10 Se añadió el cloruro de sulfonilo apropiado (1 mmol) a una disolución de la aminobenzilfthalazinona 160 (0,25 g, 1 mmol) o equivalente y trietilamina (0,1 g, 1 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), la mezcla agitada se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas, y a continuación se diluyó con agua (200 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó bien con agua y se secó a vacío para dar el producto sulfonamido requerido.

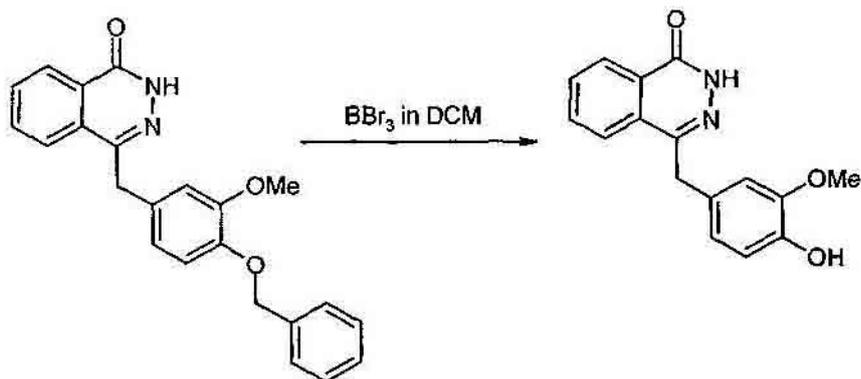
- 15 (e) Síntesis de 227
[0121]



[0122] A una disolución agitada de cloruro de 4-fluorobenzoilo (159) (0,95 g; 5,97 mmol) en 1,4-dioxano seco (50 ml) se le añadió trietilamina (0,60 g; 5,97 mmol) y la aminobencifalazinona (1,50 g; 5,97 mmol) o equivalente. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo, con la exclusión de la humedad (CaCl_2), durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se vertió en agua (250 ml) y el sólido se filtró.

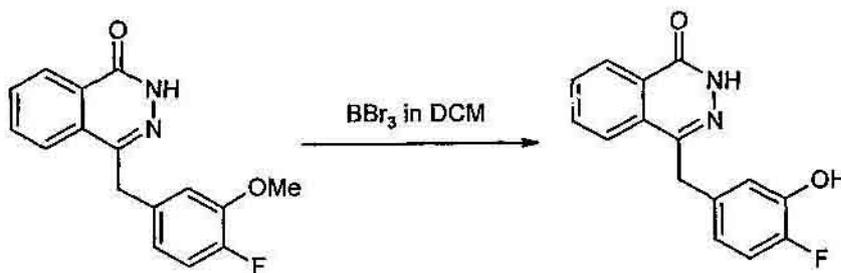
5

(f) Síntesis de 239

[0123]

- 10 **[0124]** A una suspensión agitada de la benciloximatobencifalazinona (187) (5,00 g; 13,0 mmol) en diclorometano (11,5 ml) se le añadió, en nitrógeno, una disolución de tribromuro de boro en diclorometano (disolución 1,0 M; 4,4 ml; 4,40 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo/agua (250 ml). A continuación la mezcla se basificó con la adición de hidróxido sódico sólido y la fase orgánica se retiró. A continuación la fase acuosa se lavó con diclorometano (3×50 ml) y se acidificó con HCl concentrado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al aire.
- 15

(g) Síntesis de 247

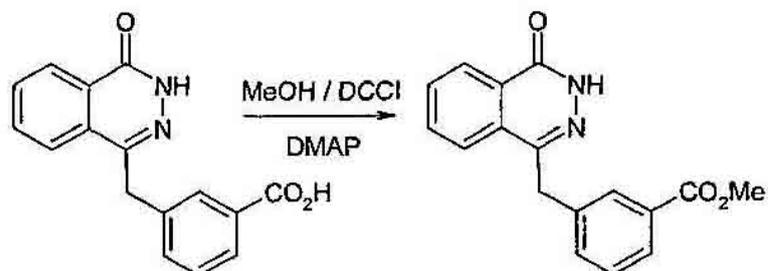
[0125]

20

- [0126]** Una suspensión agitada del compuesto metóxido de partida (241) (1,50 g; 5,27 mmol) en una disolución de tribromuro de boro en diclorometano (disolución 1,0 M; 12 ml; 12,00 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 8 horas en nitrógeno. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo/agua (250 ml). La mezcla se basificó con la adición de hidróxido sódico sólido y la fase orgánica se retiró. A continuación la fase acuosa se lavó con diclorometano (3×50 ml) y se acidificó con HCl concentrado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al aire.
- 25

(h) Síntesis de 277

30 **[0127]**

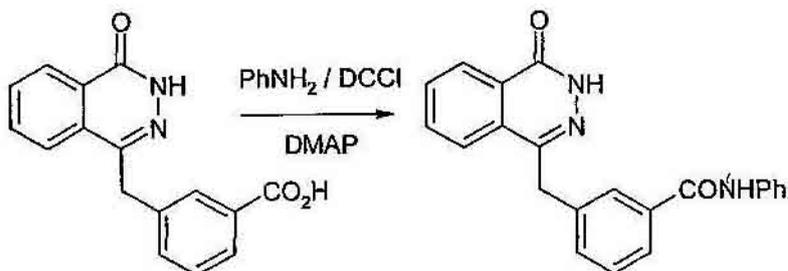


5 **[0128]** Se añadió gota a gota una disolución del ácido carboxílico (276) (8 g, 0,028 mol) en diclorometano (240 ml) a temperatura ambiente a una mezcla agitada de dicitohexilcarbodiimida (5,8 g, 0,028 mol), 4-(dimetilamino)piridina (0,2 g, 0,0014 mol), metanol (0,92 g, 0,028 mol) y diclorometano

10 **[0129]** (40 ml), a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró. La pasta del filtro se lavó con diclorometano (280 ml), el filtrado y los lavados se combinaron y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se diluyó con éter (1000 ml), el precipitado resultante se eliminó por filtración, y a continuación el filtrado etéreo se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (400 ml), ácido clorhídrico 1,5 M (400 ml), y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (400 ml). La disolución se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío para dar 277.

(i) Síntesis de 278

15 **[0130]**

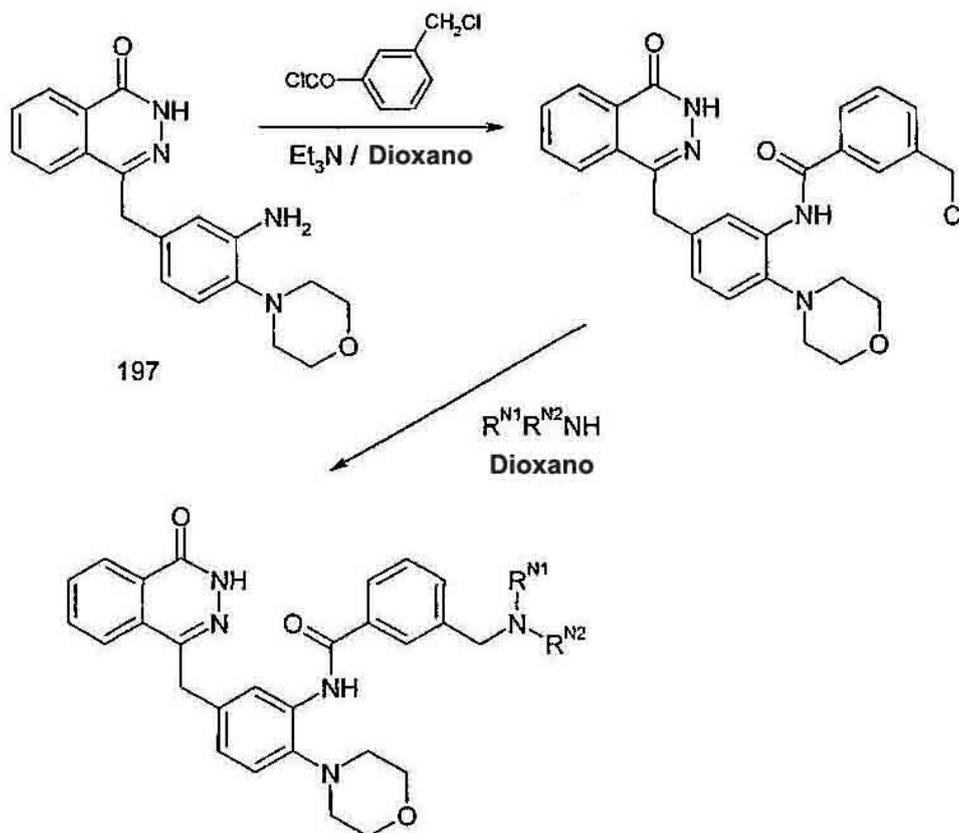


20 **[0131]** Se añadió gota a gota una disolución del ácido carboxílico (276) (3 g, 0,01 mol) en diclorometano (90 ml) a temperatura ambiente a una mezcla agitada de dicitohexilcarbodiimida (2,2 g, 0,01 mol), 4-(dimetilamino)piridina (0,08 g, 0,5 mmol), anilina (0,9 g, 0,01 mol) y diclorometano (15 ml), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró. La pasta del filtro se lavó con diclorometano (105 ml), el filtrado y los lavados se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con éter (375 ml) el precipitado resultante se eliminó por filtración, y a continuación el filtrado etéreo se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml), ácido clorhídrico 1,5 M (150 ml), agua (150 ml) y una disolución a acuosa

25 saturada de cloruro sódico (150 ml) la disolución se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío para dar 278.

(j) Derivación de 197

[0132]



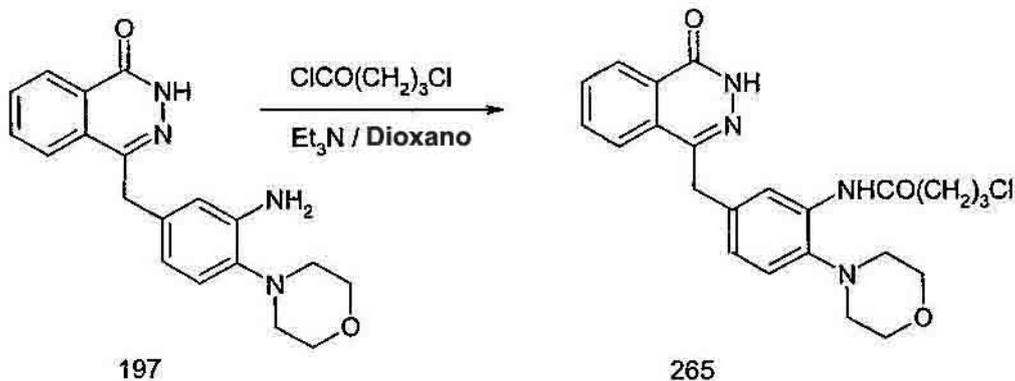
5 **[0133]** Se añadió cloruro de 3-clorometilbenzoilo (0,56 g, 3 mmol) a una disolución agitada de 197 (1 g, 3 mmol) y trietilamina (0,4 ml) en 1,4-dioxano (50 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se diluyó con agua (100 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (3 × 50 ml), los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró con tolueno caliente (50 ml), la disolución caliente se filtró (Celite), se añadió ciclohexano (50 ml), y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 3-(clorometil)-N-[2-morfolino-5-(1-oxo-1H-benzotriazol-4-ylmethyl)fenil]benzamida (1,32 g, 90%) en forma de sólido, p.f.: 117-122°C.

10

15 **[0134]** Una mezcla de 3-(clorometil)-N-[2-morfolino-5-(1-oxo-1H-benzotriazol-4-ylmethyl)fenil]benzamida (0,66 g, 1,35 mmol), la amina apropiada (27 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) para precipitar un sólido pegajoso. La fase acuosa se eliminó por decantación y el sólido residual se extrajo en acetato de etilo (3 × 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron (MgSO_4) y a continuación el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró con tolueno caliente (50 ml), la disolución caliente se separó del material insoluble por decantación, se añadió ciclohexano (50 ml), y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con ciclohexano (30 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto deseado.

20 (k) Síntesis de 265

[0135]



5 **[0136]** Se añadió cloruro de 4-clorobutirilo (1,26 g, 8,9 mmol) a una disolución agitada de 197 (3 g, 8,9 mmol) y trietilamina (0,9 g, 8,9 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se diluyó con agua (100 ml), provocando la precipitación de un semisólido pegajoso. La fase acuosa se eliminó por decantación, y el residuo se trituró con acetato de etilo caliente (100 ml). La disolución caliente se separó de un residuo insoluble, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró con ciclohexano (50 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 4-cloro-N-[2-morfolino-5-(1-oxoftalazin-4-ilmetil)fenil]butiramida.

10

Uso

15 **[0137]** La presente invención proporciona compuestos activos, específicamente, activos en la inhibición de la actividad de PARP.

15

20 **[0138]** El término "activos", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la actividad de PARP, y específicamente incluye tanto compuestos con actividad intrínseca (fármacos) como los profármacos de dichos compuestos, cuyos profármacos pueden presentar por sí mismos poca o ninguna actividad intrínseca.

20

25 **[0139]** Un ensayo que se puede usar de manera conveniente con el fin de valorar la inhibición de PARP ofrecida por un compuesto particular se describe en los ejemplos siguientes.

30 **[0140]** La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento de inhibición de la actividad de PARP en una célula, que comprende la puesta en contacto de dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto activo, preferentemente en forma de composición farmacéuticamente aceptable. Dicho procedimiento se puede llevar a cabo *in vitro* o *in vivo*.

25

35 **[0141]** Por ejemplo, se puede crecer *in vitro* una muestra de células y se puede poner en contacto un compuesto activo con dichas células, y observar el efecto del compuesto sobre esas células. Como ejemplos del "efecto", se puede determinar el grado de reparación del ADN efectuado en un tiempo determinado. Cuando se encuentre que el compuesto activo ejerce una influencia sobre las células, esto se puede usar como marcador pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en procedimientos de tratamiento de un paciente que porte células del mismo tipo celular.

35

40 **[0142]** El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto del tratamiento de una dolencia, se refiere de manera general a tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en las que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la dolencia, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una interrupción en la velocidad de progreso, una mejora de la dolencia, o la curación de la dolencia. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis).

40

[0143] El término "compuesto auxiliar" como se usa en el presente documento se refiere al uso de compuestos activos junto con medios terapéuticos conocidos. Dichos medios incluyen regímenes citotóxicos de fármacos y/o

radiación ionizante que se usan en el tratamiento de diferentes tipos de cánceres.

5 **[0144]** Los compuestos activos también se pueden usar como aditivos de cultivos celulares para inhibir la PARP, por ejemplo, con el fin de radiosensibilizar células a tratamientos *in vitro* de quimioterapia o radiación ionizante conocidos.

10 **[0145]** Los compuestos activos también se pueden usar como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, con el fin de determinar si es probable que un hospedador candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

10 Administración

15 **[0146]** El compuesto activo o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo se puede administrar a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periféricamente o en el sitio de acción deseado, incluyendo pero no limitado a, administración por vía oral (por ejemplo, por ingestión); tópica (incluyendo por ejemplo, transdérmica, e intranasal, ocular, bucal y sublingual); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, o a través de la boca o la nariz); rectal; vaginal; parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo inyección subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracuinoide, e intraesternal; por implante de un depósito, por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente.

20 **[0147]** 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, un simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití, babuino, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

25 Formulaciones

30 **[0148]** Aunque el compuesto activo se puede administrar solo, es preferible presentarlo en forma de composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) que comprende al menos un compuesto activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, agentes de relleno, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes, y otros materiales farmacéuticamente aceptables muy conocidos por aquellos expertos en la materia y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

35 **[0149]** Así, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y procedimientos de preparación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de al menos un compuesto activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos, diluyentes, tampones, adyuvantes, estabilizantes, u otros materiales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento.

40 **[0150]** El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son adecuadas, dentro del ámbito de aplicación del criterio médico, para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros principios de la formulación.

45 **[0151]** Vehículos, excipientes, etc. adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos habituales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990.

50 **[0152]** Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier procedimiento muy conocido en materia de farmacia. Dichos procedimientos incluyen la etapa de asociación del compuesto activo con el vehículo que constituye uno o más principios secundarios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el compuesto activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, conformando el producto.

55 **[0153]** Las formulaciones pueden estar en forma de líquidos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires,

jarabes, comprimidos, losanges, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, supositorios, pesarios, ungüentos, geles, pastas, cremas, pulverizadores, nieblas, espumas, lociones, aceites, bolos, electuarios, o aerosoles.

5 **[0154]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía oral (por ejemplo, mediante ingestión) se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada una que contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite; en forma de bolos; en forma de electuario; o en forma de pasta.

10

[0155] Un comprimido se puede preparar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más principios secundarios. Los comprimidos compactados se pueden preparar comprimiendo el compuesto activo en forma suelta tales como polvo o gránulos en una máquina adecuada, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de relleno o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); desagregantes (por ejemplo, glicolato de fécula sódica, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes de superficie activa o agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico); y conservantes (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de metilo, *p*-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico). Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando una mezcla del compuesto pulverizado humedecido en una máquina adecuada con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente se pueden recubrir o marcar y se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del compuesto activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Opcionalmente los comprimidos se pueden proporcionar con una cubierta entérica, para proporcionar la liberación en partes del

15
20
25

intestino en lugar del estómago.

[0156] Las formulaciones adecuadas para la administración por vía tópica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual) se pueden formular en forma de ungüento, crema, suspensión, loción, polvo, disolución, pasta, gel, pulverizador, aerosol, o aceite. Alternativamente, una formulación puede comprender un parche o un apósito tal como un vendaje o una venda adhesiva impregnada con compuestos activos y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes.

30

[0157] Las formulaciones adecuadas para la administración por vía tópica en la boca incluyen losanges que comprenden el compuesto activo con una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el compuesto activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el compuesto activo en un vehículo líquido adecuado.

35

[0158] Las formulaciones adecuadas para la administración por vía tópica en el ojo también incluyen gotas para los ojos en las que el compuesto activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente en un disolvente acuoso para el compuesto activo.

40

[0159] Las formulaciones adecuadas para la administración por vía nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 aproximadamente a 500 μm aproximadamente que se administra de manera que se toma por aspiración, es decir, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un contenedor del polvo que se mantiene cerca de la nariz. Formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido para la administración en forma de, por ejemplo, pulverización nasal, gotas nasales, o mediante administración por aerosol con un nebulizador, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del compuesto activo.

45

[0160] Formulaciones adecuadas para la administración por inhalación incluyen aquellas presentadas en forma de pulverizadores en aerosol desde un envase presurizado, con el uso de un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otros gases adecuados.

50

[0161] Formulaciones adecuadas para la administración por vía tópica a través de la piel incluyen ungüentos, cremas, y emulsiones. Cuando se formula en un ungüento, el compuesto activo se puede emplear opcionalmente con un ungüento base parafínico o miscible en agua. Alternativamente, los compuestos activos se pueden formular en una crema con una crema base de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la crema base puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% en p/p aproximadamente de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y sus

55

mezclas. Las formulaciones típicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que mejore la absorción o penetración del compuesto activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- 5 **[0162]** Cuando se formula como una emulsión tópica, la fase oleosa opcionalmente puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o grasa forman el denominado ungüento base emulsionante que forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones en crema.

- 15 **[0163]** Emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetostearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de aceites que se pueden usar en formulaciones en emulsión farmacéuticas puede ser muy baja. Así, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros contenedores. Se pueden usar alquilésteres mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol 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, prefiriéndose los últimos tres ésteres. Éstos se pueden usar solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se pueden usar lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida.

- 25 **[0164]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía rectal se pueden presentar en forma de supositorios con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de coco o salicilato.

- 30 **[0165]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del compuesto activo, vehículos conocidos en la materia que son adecuados.

- 35 **[0166]** Las formulaciones adecuadas para la administración por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección, incluyendo inyección cutánea, subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), incluyen disoluciones para inyección estériles exentas de pirógeno isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas microparticulados que están diseñados para dirigir el compuesto a componentes de la sangre o a uno o más órganos. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro sódico, solución de Ringer, o inyección de Ringer con lactato. Normalmente, la concentración del compuesto activo en la disolución está entre 1 ng/ml aproximadamente y 10 µg/ml aproximadamente, por ejemplo, entre 1 ng/ml aproximadamente y 1 µg/ml aproximadamente. Las formulaciones se pueden presentar en contenedores sellados monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en condiciones de congelación en seco (liofilizado) que sólo requieren la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles. Las formulaciones pueden estar en forma de liposomas u otros sistemas microparticulados que están diseñados para dirigir el compuesto activo a componentes de la sangre o a uno o más órganos.

50 Dosificación

- 55 **[0167]** Se apreciará que las dosificaciones apropiadas de los compuestos activos, y de las composiciones que comprenden los compuestos activos, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosificación óptima generalmente supondrá el equilibrio entre el nivel de beneficios terapéuticos frente a cualquier riesgo o efectos secundarios deletéreos de los tratamientos de la presente invención. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo, pero no limitado a, la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el uso junto con otros fármacos, compuestos y/o materiales, y la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud

general, y el historial médico previo del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración en último término será a la discreción del facultativo, aunque en general la dosificación será aquella cantidad necesaria para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que logren el efecto deseado sin provocar efectos secundarios perjudiciales o deletéreos sustanciales.

5

[0168] La administración *in vivo* se puede llevar a cabo en una sola dosis, en continuo o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) durante el transcurso del tratamiento. Los procedimientos de determinación del medio y la dosificación de administración más eficaces son muy conocidos por aquellos expertos en la materia y variará con la formulación usada para terapia, con el propósito de la terapia, la célula diana a tratar, y el sujeto a tratar. Se puede llevar a cabo administraciones únicas o múltiples con el nivel de dosificación y el patrón seleccionado por el facultativo que atiende.

10

[0169] En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de 100 µg aproximadamente y 250 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto y día aproximadamente. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, un profármaco, o similares, la cantidad administrada se calcula en base al compuesto parenteral y así el peso real a usar se incrementa proporcionalmente.

15

Datos de síntesis

20

[0170] Los compuestos cuyas estructuras se muestran en la Tabla 1, con un número superior a 100 se sintetizaron según las vías sintéticas anteriores - los datos de caracterización son los siguientes. Los compuestos de la Tabla 1 con un número inferior a 100 están disponibles en Maybridge plc, Cornwall, RU.

Ruta 1

25

[0171] (-A-B- = anillo benceno)

[0172] **126**; Ar = 4-clorofenilo Rendimiento, 31%; p.f. 218-220°C; δ_H 4,30 (2H, s), 7,30 (4H, s), 7,75-8,00 (3H, s), 8,25-8,45 (1H, m), 12,40 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 271 (100%), 273 (35%).

30

[0173] **129**; Ar = 4-bromofenilo

Rendimiento, 59%; p.f. 232-235°C; δ_H 4,40 (2H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60-7,95 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,40 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 314 (100%), 316 (95%).

35

[0174] **131**; Ar = 1-naftilo

Rendimiento, 58%; p.f. 228-231°C; δ_H 4,80 (2H, s), 7,25-8,50 (11H, m), 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 287 (100%).

[0175] **132**; Ar = 4-fluorofenilo

Rendimiento, 54%; p.f. 194-197°C; δ_H 4,30 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,50 (1H, m), 7,75-8,00 (2H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,55 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 255 (100%).

40

[0176] **138**; Ar = 4-metoxifenilo

Rendimiento, 66%; p.f. 194-196°C; δ_H 3,70 (3H, s), 4,50 (2H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,70-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 267 (100%).

45

[0177] **139**; Ar = 4-metilfenilo

Rendimiento, 80%; p.f. 205-207°C; δ_H 2,15 (3H, s), 4,25 (2H, s), 7,00-7,30 (4H, m), 7,60-7,95 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,60 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 251 (100%).

50

[0178] **141**; Ar = 2-fluorofenilo

Rendimiento, 85%; p.f. 235-238°C; δ_H 4,40 (2H, s), 7,10-7,45 (4H, m), 7,70-8,05 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,40 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 255 (100%).

[0179] **142**; Ar = 2-metoxifenilo

Rendimiento, 74%; p.f. 158-160°C; δ_H 3,70 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,70-6,95 (3H, m), 7,10-7,35 (1H, m), 7,60-7,95 (3H, m), 8,45-8,55 (1H, m), 11,15 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 281 (100%).

55

[0180] **145**; Ar = fenilo

Rendimiento, 85%; p.f. 201-204°C; δ_H 4,45 (2H, s), 7,20-7,45 (5H, m), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,40

(1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 237 (100%).

[0181] 151; Ar = 4-yodofenilo

Rendimiento, 86%; p.f. 233-236°C; δ_H 4,20 (2H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,75-7,95 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,15 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 362 (100%).

[0182] 159; Ar = 4-aminofenilo

Rendimiento, 28%; p.f. 233-236°C; δ_H 4,15 (2H, s), 4,85 (2H, s), 6,50 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,75-7,95 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 252 (100%).

[0183] 160; Ar = 3-aminofenilo

Rendimiento, 95%; p.f. 178-180°C; δ_H 4,15 (2H, s), 5,00 (2H, sa), 6,35-6,55 (3H, m), 6,80-7,05 (1H, m), 7,75-7,90 (3H, m), 8,25-8,40 (1H, m); m/z (M+H)⁺ • 252 (100%).

[0184] 163; Ar = 2-metilfenilo

Rendimiento, 72%; p.f. 201-204°C; δ_H 2,15 (3H, s), 4,10 (2H, s), 6,95-7,25 (4H, m), 7,80-7,95 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,25 (1H, sa).

[0185] 177; Ar = 4-piridilo

Rendimiento, 40%; p.f. 214-216°C; δ_H 4,25 (2H, s), 7,45 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,75-7,95 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 8,55 (2H, d, J = 5,7 Hz), 12,00 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 238 (100%).

[0186] 178; Ar = 3-piridilo

Rendimiento, 62%; p.f. 196-199°C; δ_H 4,30 (2H, s), 7,25-7,45 (1H, m), 7,60-7,95 (4H, m), 8,25-8,45 (2H, m), 8,55 (1H, s), 12,15 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 238 (100%).

[0187] 180; Ar = 3,4-metilendioxfenilo

Rendimiento, 59%; p.f. 225-228°C; δ_H 4,25 (2H, s), 6,00 (2H, s), 6,85-7,00 (3H, m), 7,70-7,95 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,25 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 281 (100%).

[0188] 186; Ar = 3-clorofenilo

Rendimiento, 69%; p.f. 192-194°C; δ_H 4,30 (2H, s), 7,30-7,50 (3H, s), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,60 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 271 (100%), 273 (35%).

[0189] 187; Ar = 3-benciloxi-4-metoxifenilo

Rendimiento, 51%; p.f. 150-152°C; δ_H 3,60 (3H, s), 4,20 (2H, s), 5,05 (2H, s), 7,30-7,50 (3H, s), 7,55 (5H, s), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 371 (100%).

[0190] 191; Ar = 3-(trifluorometil)fenilo

Rendimiento, 71%; p.f. 195-198°C; δ_H 4,30 (2H, s), 7,50-8,00 (7H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 11,60 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 305 (100%).

[0191] 192; Ar = 3-fluorofenilo

Rendimiento, 70%; p.f. 187-190°C; δ_H 4,30 (2H, s), 6,90-7,45 (4H, m), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,30 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 255 (65%).

[0192] 193; Ar = 3-fenoxifenilo

Rendimiento, 52%; p.f. 146-148°C; δ_H 4,20 (2H, s), 6,80-7,50 (9H, m), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,00 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ • 329 (45%).

[0193] 194; Ar = 3-benciloxifenilo

Rendimiento, 83%; p.f. 177-180°C; δ_H 4,20 (2H, s), 5,00 (2H, s), 6,80-7,50 (9H, m), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,00 (1H, sa).

[0194] 198; Ar = 3-amino-4-tiomorfolinofenilo

Rendimiento, 6%; p.f. 235-238°C; δ_H 2,75 (4H, sa), 2,95 (4H, sa), 4,10 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,50-6,85 (3H, m), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ • 353 (100%).

[0195] 202; Ar = 3,4-difluorofenilo

Rendimiento, 70%; p.f. 186-191°C; δ_{H} 4,25 (2H, sa), 7,00-7,55 (3H, m), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 271 (100%).

[0196] 204; Ar = 3-nitro-4-pirrolidinofenilo

5 Rendimiento, 1%; p.f. 268-270°C; δ_{H} 2,75 (4H, sa), 3,10 (4H, sa), 4,10 (2H, s), 6,85 (1H, d, $J = 8,15$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = <2$ Hz y 8,15 Hz), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 351 (100%).

[0197] 211; Ar = 3-bromofenilo

10 Rendimiento, 80%; p.f. 199-202°C; δ_{H} 4,35 (2H, s), 7,20-7,60 (4H, m), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,40 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 316 (95%) y 318 (100%).

[0198] 222; Ar = 4-benciloxi-3-metoxifenilo

15 Rendimiento, 29%; p.f. 173-175°C; δ_{H} 3,60 (3H, s), 4,10 (2H, s), 5,00 (2H, s), 6,60-6,95 (3H, m), 7,40 (5H, s), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 373 (100%).

[0199] 241; Ar = 4-fluoro-3-metoxifenilo

Rendimiento, 55%; p.f. 211-214°C; δ_{H} 3,80 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,75-7,25 (3H, m), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 285 (100%).

[0200] 248; Ar = 2-fluorofenilo

20 Rendimiento, 86%; p.f. 239-236°C; δ_{H} 4,30 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,00-7,45 (4H, m), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 255 (100%).

[0201] 249; Ar = 2-piridilo

25 Rendimiento, 84%; p.f. 180-184°C; δ_{H} 4,45 (2H, s), 7,10-7,45 (2H, m), 7,50-8,00 (4H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 8,45-8,55 (1H, m), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 238 (100%).

[0202] 276; Ar = 3-carboxifenilo

30 Rendimiento, 59%; p.f. 277-280°C; δ_{H} 4,40 (2H, s), 7,3-8,0 (7H, m), 8,1-8,4 (1H, m) y 12,60 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 281 (88% de pureza).

Ruta 2

[0203] 279; R" = 4-metilo

35 Rendimiento, 5% en 7 etapas; p.f. 215-217°C; δ_{H} 2,20 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,40 (2H, s), 7,10 (4H, s), 7,40 (1H, dd), 7,70-7,90 (2H, m) y 12,60 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 281 (100% de pureza).

Derivación adicional

(a)

[0204] 164; 4-hidroxi

40 Rendimiento, 99%; p.f. 231-234°C; δ_{H} 4,15 (2H, s), 6,60 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,80-7,95 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 253 (100%).

[0205] 165; 3-hidroxi

45 Rendimiento, 68%; p.f. 198-201°C; δ_{H} 4,15 (2H, s), 6,50-6,80 (3H, m), 6,95-7,10 (1H, m), 7,80-7,95 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 253 (100%).

(b)

[0206] 166; R" = 4-NHC(=O)CH₃

50 Rendimiento, 57%; p.f. 267-271°C; δ_{H} 2,00 (3H, s), 4,25 (2H, s), 7,25 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,75-7,95 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 9,80 (1H, s), 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 294 (100%).

[0207] 167; R" = 4-NHC(=O)Ph

55 Rendimiento, 87%; p.f. 293-296°C; δ_{H} 4,25 (2H, s), 7,20-8,00 (12H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 10,15 (1H, s), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 356 (100%).

[0208] 169; R" = 3-NHC(=O)-2-tienilo

Rendimiento, 72%; p.f. 232-235°C; δ_{H} 4,25 (2H, s), 7,00-7,45 (3H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 7,75-7,95 (5H, m), 8,25-

8,45 (1H, m), 10,10 (1H, s), 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 362 (100%).

[0209] 170; Rⁿ = 3-NHC(=O)-4-fluorofenilo

Rendimiento, 68%; p.f. 257-261°C; δ_H 4,25 (2H, s), 7,00-7,50 (4H, m), 7,55-8,25 (8H, m), 10,15 (1H, s), 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 374 (100%).

[0210] 171; Rⁿ = 3-NHC(=O)Ph

Rendimiento, 78%; p.f. 261-264°C; δ_H 4,25 (2H, s), 7,05-7,95 (12H, m), 10,05 (1H, s), 12,50 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 356 (100%).

[0211] 172; Rⁿ = 3-NHC(=O)CH₃

Rendimiento, 55%; p.f. 270-272°C; δ_H 2,00 (3H, s), 4,25 (2H, s), 7,00-7,50 (4H, m), 7,75 (3H, s), 8,25-8,45 (1H, m), 9,80 (1H, s), 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 294 (100%).

[0212] 233; Rⁿ = 3-NHC(=O)CH(Et)Ph

Rendimiento, 82%; p.f. 150-154°C; δ_H 0,90 (3H, t), 1,50-2,25 (2H, m), 3,20-3,55 (1H, m), 4,25 (2H, s), 7,0-7,90 (12H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 9,95 (1H, sa) y 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 398 (88% de pureza).

(c) (i)

[0213] 179; Rendimiento, 45%; p.f. 161-164°C; δ_H 2,15 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,90-7,35 (4H, m), 7,75-7,95 (3H, s), 8,25-8,45 (1H, m), 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 295 (100%).

(c) (ii)

[0214] 212; Rendimiento, 55%; p.f. 184-187°C; δ_H 3,55 (2H, s), 7,10-7,50 (6H, m), 7,75-8,05 (3H, m), 8,10-8,45 (3H, m), 12,55 (1H, s).

(c) (iii)

[0215] 213; Rendimiento, 12%; p.f. 193-196°C; δ_H 2,20 (3H, s), 3,55 (2H, s), 7,10 (4H, dd, J = 8,2 Hz), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 12,55 (1H, s).

(c) (iv)

[0216] 289; R^E = *n*-C₉H₁₉; m/z (M+H)⁺ 407 (pureza >95%)

[0217] 290; R^E = 1-fenilsulfonilindol-3-ilo

[0218] 291; R^E = 4-(N,N-dipropilsulfamoil)fenilo; m/z (M+H)⁺ 520 (pureza >95%)

[0219] 292; R^E = 2-(4-metoxifenoxi)-5-nitrofenilo; m/z (M+H)⁺ 524 (pureza >95%)

[0220] 293; R^E = 4-(4-clorofenilsulfonil)-3-metil-2-tienilo; m/z (M+H)⁺ 551 (pureza >95%)

[0221] 294; R^E = 5-(2,3-dihidrobencob[*b*]furan-5-il)-4-metiltiazol-5-ilo; m/z (M+H)⁺ 496 (pureza >95%)

[0222] 295; R^E = 2-(2-tienil)tiazol-4-ilo; m/z (M+H)⁺ 446 (pureza >95%)

[0223] 296; R^E = 3-metil-5-(5-metilisoxazol-3-il)isoxazol-4-ilo; m/z (M+H)⁺ 443 (pureza >95%)

[0224] 298; R^E = 5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-3-furilo; m/z (M+H)⁺ 525 (pureza >95%)

[0225] 299; R^E = 2-(4-metilfeniltio)-3-piridilo

[0226] 300; R^E = quinoxalin-6-ilo; m/z (M+H)⁺ 409 (pureza >85%)

[0227] 601; R^E = 2-cloro-3,4-dimetoxiestirilo; m/z (M+H)⁺ 477 (pureza >90%)

[0228] 602; R^E = 5-feniloxazol-4-ilo; m/z (M+H)⁺ 424 (pureza >85%)

[0229] 603; R^E = 1-benciloxicarbonilpiperid-4-ilo; m/z (M+H)⁺ 498 (pureza >95%)

[0230] 604; R^E = 1-(4-metoxifenilo)-5-metilpirazol-4-ilo; m/z (M+H)⁺ 467 (pureza >95%)

[0231] 605; R^E = 4-*n*-hexilfenilo; m/z (M+H)⁺ 441 (pureza >95%)

[0232] 607; R^E = 4-*n*-propilfenilo; m/z (M+H)⁺ 399 (pureza >95%)

[0233] 608; R^E = 6-fluoro-1,3-benzodioxan-8-ilo; m/z (M+H)⁺ 433 (pureza >95%)

[0234] 609; R^E = 2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilo; m/z (M+H)⁺ 441 (pureza >95%)

[0235] 610; R^E = ciclohexilo; m/z (M+H)⁺ 363 (pureza >95%)

[0236] 611; R^E = 4-bromo-1-etil-3-metilpirazol-5-ilo

[0237] 612; R^E = 2-cloro-4-piridilo; m/z (M+H)⁺ 392/394 (pureza >95%)

[0238] 613; R^E = ciclopropilo; m/z (M+H)⁺ 321 (pureza >95%)

[0239] 614; R^E = 5-metil-2-(trifluorometil)-3-furilo; m/z (M+H)⁺ 429 (pureza >95%)

- [0240] 615; R^E = ciclobutilo; m/z (M+H)⁺• 335 (pureza >95%)
- [0241] 616; R^E = 2-cloro-6-metil-4-piridilo
- [0242] 617; R^E = 1-(4-clorofenoxi)-1-metiletilo; m/z (M+H)⁺• 446/451 (pureza >95%)
- 5 [0243] 618; R^E = 2-tienilo; m/z (M+H)⁺• 363 (pureza >90%)
- [0244] 619; R^E = 3,4-metilendioxfenilo; m/z (M+H)⁺• 401 (pureza >95%)
- [0245] 620; R^E = *n*-heptilo; m/z (M+H)⁺• 379 (pureza >95%)
- [0246] 621; R^E = 3-cloropropilo; m/z (M+H)⁺• 357/359 (pureza >95%)
- [0247] 622; R^E = 5-metilisoxazol-3-ilo; m/z (M+H)⁺• 362 (pureza >95%)
- 10 [0248] 623; R^E = 1-*t*-butil-5-metilpirazol-3-ilo; m/z (M+H)⁺• 417 (pureza >90%)
- [0249] 624; R^E = 3-fenilotiazol-4-ilo; m/z (M+H)⁺• 440 (pureza >95%)
- [0250] 625; R^E = 3-*t*-butil-1-(2,4-diclorobencil)pirazol-5-ilo
- [0251] 626; R^E = 1-cloroetilo
- [0252] 627; R^E = 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo
- [0253] 628; R^E = 1-etilpentilo; m/z (M+H)⁺• 379 (pureza >90%)
- 15 [0254] 629; R^E = 1-benciloxicarbonil-2,3-dihidroindol-2-ilo; m/z (M+H)⁺• 532 (pureza >90%)
- [0255] 630; R^E = 2-cloro-1,1-dimetiletilo; m/z (M+H)⁺• 371/373 (pureza >95%)
- [0256] 631; R^E = 1-propenilo; m/z (M+H)⁺• 321 (pureza >95%)
- (d) (i)
- 20 [0257] 215; Ar = fenilo
Rendimiento, 31%; p.f. 254-257°C; δ_H 3,55 (2H, s), 6,80-7,50 (13H, m), 7,85 (1H, s), 9,55 (1H, s); m/z (M+H)⁺• 371 (100%).
- 25 [0258] 216; Ar = 4-fluorofenilo
Rendimiento, 79%; p.f. 240-244°C; δ_H 3,55 (2H, s), 6,80-7,50 (12H, m), 8,50 (1H, s), 9,55 (1H, s); m/z (M+H)⁺• 389 (100%).
- (d) (ii)
- 30 [0259] 206; Rendimiento, 12%; p.f. 125-126,5°C; δ_H 2,65 (4H, sa), 3,70 (4H, sa), 4,20 (2H, s), 4,30 (4H, s), 7,00-7,15 (2H, m), 7,65-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (2H, m), 9,60 (1H, s), 12,55 (1H, s).
- (d) (iii)
- 35 [0260] 640; R^A = ciclobutilo
Rendimiento, 77%; m/z (M+H)⁺• 334 (96% de pureza).
- [0261] 641; R^A = 5-metil-2-(trifluorometil)-3-furilo
- 40 Rendimiento, 50%; m/z (M+H)⁺• 428 (97% de pureza).
- [0262] 642; R^A = 4-bromo-1-etil-3-metilpirazol-5-ilo
Rendimiento, 97%; m/z (M+H)⁺• 466/468 (100% de pureza).
- 45 [0263] 643; R^A = 2-tienilo
Rendimiento, 100%; m/z (M+H)⁺• 362 (93% de pureza).
- [0264] 644; R^A = 5-metilisoxazol-3-ilo
Rendimiento, 99%; m/z (M+H)⁺• 361 (100% de pureza).
- 50 [0265] 645; R^A = 3,4-metilendioxfenilo
Rendimiento, 100%; m/z (M+H)⁺• 400 (94% de pureza).
- [0266] 646; R^A = 1-*t*-butil-5-metilpirazol-3-ilo
- 55 Rendimiento, 96%; m/z (M+H)⁺• 416 (97% de pureza).
- [0267] 647; R^A = 1-etilpentilo
Rendimiento, 80%; m/z (M+H)⁺• 378 (100% de pureza).

- [0268] 648**; R^A = *n*-heptilo
Rendimiento, 76%; m/z (M+H)⁺• 378 (100% de pureza).
- 5 **[0269] 649**; R^A = 1-cloroetilo
Rendimiento, 65%; m/z (M+H)⁺• 342/344 (100% de pureza).
- [0270] 650**; R^A = 1-propenilo
Rendimiento, 91%; m/z (M+H)⁺• 320 (97% de pureza).
- 10 **[0271] 651**; R^A = 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo
Rendimiento, 93%; m/z (M+H)⁺• 428 (97% de pureza).
- [0272] 652**; R^A = 2-cloro-6-metil-4-piridilo
Rendimiento, 77%; m/z (M+H)⁺• 405/407 (100% de pureza).
- 15 **[0273] 653**; R^A = 2-cloro-4-piridilo
Rendimiento, 87%; m/z (M+H)⁺• 391/393 (100% de pureza).
- [0274] 654**; R^A = 1-(4-clorofenoxi)-1-metiletilo
20 Rendimiento, 89%; m/z (M+H)⁺• 448/450 (100% de pureza).
- [0275] 655**; R^A = 4-(trifluorometoxi)fenilo
Rendimiento, 100%; m/z (M+H)⁺• 440 (100% de pureza).
- 25 **[0276] 656**; R^A = ciclohexilo
Rendimiento, 75%; m/z (M+H)⁺• 362 (97% de pureza).
- [0277] 657**; R^A = 6-fluoro-1,3-benzodioxan-8-ilo
Rendimiento, 87%; m/z (M+H)⁺• 432 (97% de pureza).
- 30 **[0278] 658**; R^A = 4-propilfenilo
Rendimiento, 79%; m/z (M+H)⁺• 398 (100% de pureza).
- [0279] 659**; R^A = 2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilo
35 Rendimiento, 83%; m/z (M+H)⁺• 440 (100% de pureza).
- [0280] 667**; R^A = 2-cloro-3,4-dimetoxiestirilo
Rendimiento, 76%; m/z (M+H)⁺• 476/478 (100% de pureza).
- 40 **[0281] 668**; R^A = 4-hexilfenilo
Rendimiento, 63%; m/z (M+H)⁺• 440 (100% de pureza).
- [0282] 669**; R^A = 2-(4-metilfenoxi)-3-piridilo
Rendimiento, 41%; m/z (M+H)⁺• 163 (97% de pureza).
- 45 **[0283] 670**; R^A = 2-(4-metilfeniltio)-3-piridilo
Rendimiento, 100%; m/z (M+H)⁺• 479 (88% de pureza).
- [0284] 671**; R^A = quinoxalin-6-ilo
50 Rendimiento, 86%; m/z (M+H)⁺• 408 (100% de pureza).
- [0285] 672**; R^A = 1-benciloxycarbonilpiperid-4-ilo
Rendimiento, 84%; m/z (M+H)⁺• 497 (95% de pureza).
- 55 **[0286] 673**; R^A = 1-(4-metoxifenilo)-5-metilpirazol-4-ilo
Rendimiento, 76%; m/z (M+H)⁺• 466 (97% de pureza).
- [0287] 674**; R^A = 5-(2-piridilo)-2-tienilo
Rendimiento, 66%; m/z (M+H)⁺• 439 (100% de pureza).

- [0288] 675**; R^A = 5-feniloxazol-4-ilo
Rendimiento, 63%; m/z (M+H)⁺ 423 (100% de pureza).
- 5 **[0289] 676**; R^A = 3-metil-5-(5-metilisoxazol-3-il)isoxazol-4-ilo
Rendimiento, 49%; m/z (M+H)⁺ 442 (100% de pureza).
- [0290] 677**; R^A = 2 (2-tienilo)isotiazol-4-ilo
Rendimiento, 70%; m/z (M+H)⁺ 445 (100% de pureza).
- 10 **[0291] 678**; R^A = 2-(2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-4-metiltiazol-5-ilo
Rendimiento, 96%; m/z (M+H)⁺ 495 (100% de pureza).
- [0292] 679**; R^A = 5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-3-furilo
15 Rendimiento, 95%; m/z (M+H)⁺ 524/526 (98% de pureza).
- [0293] 680**; R^A = 3,5-bis-(trifluorometil)fenilo
Rendimiento, 69%; m/z (M+H)⁺ 492 (100% de pureza).
- 20 **[0294] 681**; R^A = 4-(4-clorofenilsulfonil)-3-metil-2-tienilo
Rendimiento, 45%; m/z (M+H)⁺ 550/552 (100% de pureza).
- [0295] 682**; R^A = 1-bencil-3-*t*-butilpirazol-5-ilo
Rendimiento, 94%; m/z (M+H)⁺ 492 (98% de pureza).
- 25 **[0296] 683**; R^A = 1-fenilsulfonilindol-3-ilo
Rendimiento, 90%; m/z (M+H)⁺ 535 (100% de pureza).
- [0297] 684**; R^A = *n*-nonilo
30 Rendimiento, 75%; m/z (M+H)⁺ 406 (94% de pureza).
- [0298] 685**; R^A = 2-(4-metoxifenoxi)-5-nitrofenilo
Rendimiento, 98%; m/z (M+H)⁺ 523 (100% de pureza).
- 35 **[0299] 686**; R^A = propilo
Rendimiento, 56%; m/z (M+H)⁺ 322 (92% de pureza).
- [0300] 687**; R^A = etilo
Rendimiento, 68%; m/z (M+H)⁺ 308 (97% de pureza).
- 40 **[0301] 688**; R^A = 1-metiletilo
Rendimiento, 100%; m/z (M+H)⁺ 322 (100% de pureza).
- (d) (iv)
- 45 **[0302] 691**; R = 6-fluoro-1,3-benzodioxan-8-ilo
Rendimiento, 100%; p.f. 250-254°C (se reduce a 142-146°C); m/z (M+H)⁺ 447 (100% de pureza). **692**; R = 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo
Rendimiento, 71%; p.f. 205-208°C; m/z (M+H)⁺ 443 (100% de pureza).
- 50 **[0303] 693**; R = 1-benciloxicarbonilpiperid-4-ilo
Rendimiento, 78%; p.f. 216-219°C; m/z (M+H)⁺ 512 (100% de pureza).
- [0304] 694**; R = propilo
55 Rendimiento, 75%; p.f. 205-208°C; δ_H 0,80 (3H, t), 1,2-1,7 (2H, m), 3,0 (2H, q), 4,20 (2H, s), 6,0 (1H, sa), 6,8-7,3 (4H, m), 7,7-7,95 (3H, m), 8,3-8,45 (2H, m) y 12,55 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 337 (100% de pureza).
- [0305] 698**; R = 2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo
Rendimiento, 88%; p.f. 251-254°C; δ_H 3,1 (2H, t), 4,25 (2H, s), 4,5 (2H, t), 6,6 (1H, d), 6,8-6,4 (6H, m), 7,7-7,9 (3H,

m), 8,2-8,4 (2H, m), 9,0 (1H, s) y 12,55 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 413 (94% de pureza).

[0306] 699; R = 3-metoxifenilo

Rendimiento, 67%; p.f. 195-200°C; δ_H 3,7 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,4-6,6 (1H, m), 6,8-7,3 (7H, m), 9,7-9,9 (3H, m), 8,2-8,4 (1H, m), 8,6-8,7 (2H, m) y 12,25 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 401 (100% de pureza).

[0307] 700; R = 2-(trifluorometoxi)fenilo

Rendimiento, 84%; p.f. 229-231°C; δ_H 4,25 (2H, s), 6,9-7,3 (7H, m), 9,7-9,9 (3H, m), 8,2-8,4 (3H, m) 11,25 (1H, s) y 12,25 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 455 (100% de pureza).

[0308] 701; R = 5-metil-3-fenilisoxazol-4-ilo

Rendimiento, 39%; p.f. 256-258°C; m/z (M+1)⁺ 452 (97% de pureza).

[0309] 704; R = 2-etoxifenilo

Rendimiento, 77%; p.f. 174-178°C; m/z (M+H)⁺ 415 (100% de pureza).

[0310] 705; R = 4-butilfenilo

Rendimiento, 78%; p.f. 201-205°C; δ_H 0,80 (3H, t), 1,0-1,8 (4H, m), 2,5 (2H, m), 4,25 (2H, s), 6,9-7,4 (8H, m), 9,7-9,9 (3H, m), 8,2-8,6 (3H, m) y 12,25 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 427 (100% de pureza).

[0311] 706; R = butilo

Rendimiento, 65%; p.f. 225-227°C; m/z (M+H)⁺ 351 (96% de pureza).

(d) (v) (a)

[0312] 697; R = metilo

Rendimiento, 78%; p.f. 192-194°C; m/z (M+H)⁺ 330 (100% de pureza).

(d) (v) (b)

[0313] 702; R = 4-acetamidofenilo

Rendimiento, 67%; p.f. 263-265°C; m/z (M+H)⁺ 449 (97% de pureza).

[0314] 703; R = 5-(2-piridilo)-2-tienilo

Rendimiento, 80%; p.f. 258-261°C; m/z (M+H)⁺ 475 (100% de pureza).

(e)

[0315] 227; Rendimiento, 31%; p.f. 124-125,5°C; δ_H 4,25 (2H, s), 7,20-7,50 (4H, m), 7,60-8,45 (8H, m), 10,20 (1H, m), 12,55 (1H, m); m/z (M-H)⁺ 372 (20%).

(f)

[0316] 239; Rendimiento, 68%; p.f. 230-232°C; δ_H 3,65 (2H, s), 4,10 (3H, s), 6,50-7,00 (3H, m), 7,75-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 8,50-9,00 (1H, sa), 12,50 (1H, sa); m/z (M+H)⁺ 283 (100%).

(g)

[0317] 247; Rendimiento, 89%; p.f. 228-231°C; δ_H 4,25 (2H, s), 6,60-7,05 (3H, m), 7,80-8,00 (3H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 9,80 (1H, s), 12,55 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 271 (65%).

(h)

[0318] 277; Rendimiento, 36%; p.f. 157-162°C; δ_H 3,80 (3H, s), 4,40 (2H, s), 7,3-8,0 (7H, m), 8,2-8,4 (1H, m) y 12,60 (1H, s).

(i)

[0319] 278; Rendimiento, 6%; p.f. 131-139°C; δ_H 4,40 (2H, s), 7,3-7,9 (12H, m), 8,2-8,4 (1H, m), 10,20 (1H, s) y 12,60 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 356 (79% de pureza).

(j)

5

[0320] 253; R^{N1}R^{N2}NH = morfolina

Rendimiento, 19% en 2 etapas; p.f. 118-120°C; δ_H 2,3-2,6 (4H, m), 2,7-2,9 (4H, m), 3,4-3,9 (10H, m) 4,35 (2H, s), 7,0-8,3 (11H, m) 9,70 (1H, s) y 12,30 (1H, s); m/z (M+H)⁺ 540 (95% de pureza).

10

[0321] 254; R^{N1}R^{N2}NH = pirrolidina

Rendimiento, 42% en 2 etapas; p.f. 110-113°C; δ_H 1,6-1,8 (4H, m), 2,3-2,6 (4H, m), 2,7-2,9 (4H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 4,35 (2H, s), 7,2-8,3 (11H, m) 9,70 (1H, s) y 12,60 (1H, s).

(k)

15

[0322] 265;

Rendimiento, 46%; p.f. se descompone a >75°C; δ_H 1,9-2,2 (2H, m), 2,7-2,85 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 4,20 (2H, s), 7,0 (1H, s), 7,7-8,2 (6H, m), 8,80 (1H, s) y 12,50 (1H, s).

20 Pruebas biológicas

[0323] Con el fin de valorar la acción inhibitoria de los compuestos, se usó el siguiente ensayo para determinar los valores de CI₅₀.

25

[0324] Se incubó PARP de mamífero, aislada del extracto nuclear de células Hela, con tampón Z (Hepes 25 mM (Sigma); MgCl₂ 12,5 mM (Sigma); KCl 50 mM (Sigma); DTT 1 mM (Sigma); Glicerol al 10% (Sigma); NP-40 al 0,001% (Sigma); pH 7,4) en placas de 96 pocillos FlashPlates (TRADE MARK) (NEN, RU) y concentraciones variables de dichos inhibidores añadidos. Todos los compuestos se diluyeron en DMSO y dieron un ensayo con concentraciones finales de entre 10 y 0,01 µM, estando el DMSO a una concentración final del 1% por pocillo. El volumen total por pocillo del ensayo fue de 40 µl.

30

[0325] Después de 10 minutos de incubación a 30°C, las reacciones se iniciaron con la adición de 10 µl de una mezcla de reacción, que contiene NAD (5 µM), 3H-NAD y oligómeros de ADN de doble cadena de 30 unidades. La designación de los pocillos de reacción positivos y negativos se realizó en combinación con los pocillos de los compuestos (desconocidos) con el fin de calcular el porcentaje de las actividades enzimáticas. A continuación las placas se agitaron durante dos minutos y se incubaron a 30°C durante 45 minutos.

35

[0326] Después de la incubación, las reacciones se inactivaron con la adición a cada pocillo de 50 µl de ácido acético al 30%. A continuación las placas se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente.

40

[0327] Las placas se transfirieron a un TopCount NXT (TRADE MARK) (Packard, RU) para el recuento de centelleo. Los valores registrados son cuentas por minuto (cpm) después de un recuento de 30 segundos de cada pocillo.

45

[0328] A continuación se calcula el porcentaje de actividad enzimática para cada compuesto usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left(100 \times \frac{(\text{cpm de desconocidos} - \text{cpm negativas promedio})}{(\text{cpm positivas promedio} - \text{negativas promedio})} \right)$$

50

[0329] Algunos resultados se detallan a continuación en la Tabla 1 como valores de CI₅₀ (concentración a la cual está inhibida el 50% de la actividad enzimática), que se determinan sobre un intervalo de diferentes concentraciones, normalmente entre 10 µM hasta 0,01 µM. Dichos valores CI₅₀ se usan como valores comparativos para identificar compuestos con potencias incrementadas.

55

[0330] Para comparación, se determinó la CI₅₀ de 100 (1(2H)-ftalazinona) usando la prueba anterior para que fuera 7,2 µM.

Tabla 1

Compuesto	CI ₅₀ (µM)
-----------	-----------------------

126	1,8
129	1,6
132	0,7
141	1,4
151	1,8
186	1,1
191	1,3
211	0,4
248	1,0
139	1,7
163	1,8
192	1,4
138	1,2
142	0,7
193	1,0
194	1,4
164	1,8
165	0,3
276	2,5
277	0,6
159	3,5
160	1,3
166	4,1
167	1,6
227	0,4
169	0,6
170	0,4
171	0,6
172	0,09
215	4,0
216	0,3
206	1,2
179	0,04
212	0,9
213	4,4
239	0,6
180	1,3
222	2,2
247	0,5
241	0,9
198	3,8
204	0,7
202	0,07
131	4,4
177	0,8
178	0,2
249	0,7
145	0,8

[0331] Se probaron los siguientes compuestos y presentaban unas CI_{50} inferiores, o iguales, a 1 μM : 233, 278, 279, 294, 295, 601, 604, 624, 640-659, 667-678 y 680-706.

5 **[0332]** Se probaron los siguientes compuestos y presentaban unas CI_{50} inferiores, o iguales, a 3 μM : 253, 254, 265 y 619.

[0333] El Factor de aumento de la dosis (FAD) es una relación del aumento de la inhibición del crecimiento celular desencadenada por el compuesto de prueba en presencia de bleomicina comparada con bleomicina sola. Los

compuestos de prueba se usaron en una concentración fija de 25 µM. La bleomicina se usó una concentración de 0,5 µg/ml. El FAD se calculó con la fórmula:

$$\frac{\text{Growth}_{TC}}{\text{Growth}_{\text{control}}} \times \frac{\text{Growth}_{\text{bleo}}}{\text{Growth}_{(\text{bleo} + TC)}}$$

donde GrowthTC es el crecimiento celular en presencia del compuesto de prueba;

5 GrowthControl es el crecimiento celular de las células control;

Growthbleo es el crecimiento celular en presencia de bleomicina; y Growth(bleo+TC) es el crecimiento celular en presencia de bleomicina y el compuesto de prueba.

- 10 **[0334]** El crecimiento celular se valoró usando el ensayo de la sulforhodamina B (SRB) (Skehan, P., y col., 1990, J. Natl. Cancer Inst., 82, 1107-1112). Se sembraron 2000 células HeLa en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos con fondo plano en un volumen de 100 µl y se incubó durante 6 horas a 37°C. Las células se reemplazaron con medio solo o con medio que contiene el compuesto de prueba a una concentración final de 25 µM. Las células se dejaron crecer durante 1 hora más antes de la adición de bleomicina a las células sin tratar o a las células tratadas con el compuesto de prueba. Las células sin tratar con bleomicina o con compuesto de prueba se usaron como control. Las células tratadas con compuesto de prueba solo se usaron para valorar la inhibición del crecimiento por el compuesto de prueba.

- 15 **[0335]** Las células se dejaron durante 16 horas más antes de reemplazar el medio y dejar crecer las células durante 72 horas más a 37°C. A continuación el medio se extrajo y las células se fijaron con 100 µl de ácido tricloroacético al 10% (p/v) enfriado en hielo. Las placas se incubaron a 4°C durante 20 minutos y a continuación se lavaron cuatro veces con agua. A continuación cada pocillo de células se tiñó con 100 µl de SRB al 0,4% (p/v) en ácido acético al 1% durante 20 minutos antes de lavar cuatro veces con ácido acético al 1%. A continuación las placas se secaron durante 2 horas a temperatura ambiente. El colorante de las células teñidas se solubilizó con la adición de 100 µl de Tris Base 10 mM. 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.

[0336] En la Tabla 2 se muestran algunos resultados.

30

Tabla 2

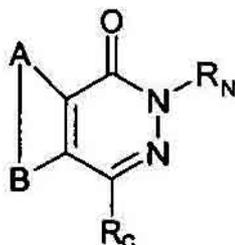
Compuesto	FAD
126	1,9
129	1,3
132	2,3
141	1,6
151	1,9
186	1,6
191	1,5
211	1,4
248	1,2
139	1,4
163	1,3
192	1,4
138	1,3
142	1,6
193	2,2
194	1,6
164	1,3
165	1,3
160	1,5
166	1,4
227	2,6
169	1,5
170	2,6
171	1,8
172	1,4
215	1,4
216	1,3
206	1,2
179	1,4
212	2,3
213	1,3
180	1,2
222	1,2
198	2,3
204	1,6
131	1,3
177	1,2
178	1,9
145	1,8

[0337] Se probaron los siguientes compuestos y presentaban unos FAD superiores a 1: 233, 249, 254, 265, 278, 279, 640, 645, 648-654, 655-658, 667, 671, 672, 678, 680, 683, 684 y 686-688.

5

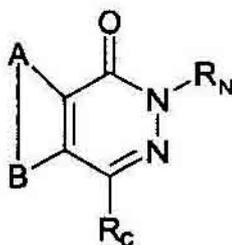
REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto con la fórmula:



- 5 o uno de sus isómeros, es decir, formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas, sus formas salinas, solvatadas y formas químicamente protegidas, en la preparación de un medicamento para la inhibición de la actividad de PARP, donde: A y B juntos representan un anillo aromático fusionado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, hidroxilo, éter, tiol, tioéter, amino, alquilo C₁₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀;
 10 R_C es -CH₂-R_L, donde R_L es un grupo arilo C₅₋₂₀, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, acilo, carboxilo, éster, amido, amino, sulfonamido, acilamido, ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona; y
 15 R_N es hidrógeno.

2. El uso de un compuesto con la fórmula:



- o uno de sus isómeros, es decir, formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas, sus formas salinas, solvatadas y formas
 20 químicamente protegidas, en la preparación de un medicamento para su uso como compuesto auxiliar en la terapia contra el cáncer, donde: A y B juntos representan un anillo aromático fusionado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, hidroxilo, éter, tiol, tioéter, amino, alquilo C₁₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀;
 25 R_C es -CH₂-R_L, donde R_L es un grupo arilo C₅₋₂₀, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, acilo, carboxilo, éster, amido, amino, sulfonamido, acilamido, ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona; y
 R_N es hidrógeno.

- 30 3. El uso según la reivindicación 2, donde el compuesto auxiliar es para su uso en combinación con radiación ionizante.
 4. El uso según la reivindicación 2, donde el compuesto auxiliar es para su uso en combinación con
 35 agentes quimioterapéuticos.
 5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el anillo(s) aromático fusionado representado por -A-B- consta únicamente de átomos de carbono en el anillo.
 6. El uso según la reivindicación 5, donde el anillo aromático fusionado representado por -A-B- es

benceno.

7. El uso según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, donde dichos anillos están sin sustituir.

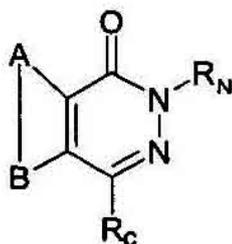
5 8. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R_L es un anillo benceno.

9. El uso según la reivindicación 8, donde R_L está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: alquilo C_{1-7} , arilo C_{5-20} , heterociclilo C_{3-20} , halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, grupos carbonilo, amino, sulfonamido, acilamido, ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona.

10

10. El uso según la reivindicación 9, donde R_L está sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: acilamido, ureido, sulfonamido, y aciloxilo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la fórmula:



15

o uno de sus isómeros, es decir, formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas, sus formas salinas, solvatadas o formas químicamente protegidas, donde:

20 A y B juntos representan un anillo aromático fusionado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, hidroxilo, éter, tiol, tioéter, amino, alquilo C_{1-7} , heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} ;

R_C es $-CH_2-R_L$;

25 R_L es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-7} , arilo C_{5-20} , heterociclilo C_{3-20} , halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, carboxilo, éster, amido, amino, sulfonamido, acilamido, ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona;

y R_N es hidrógeno,

y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 11, donde el anillo(s) aromático fusionado representado por -A-B- consta únicamente de átomos de carbono en el anillo.

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, donde el anillo aromático fusionado representado por -A-B- es benceno.

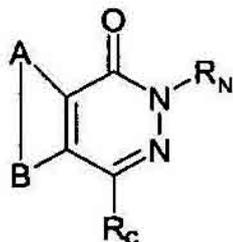
35 14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, donde dichos anillos están sin sustituir.

40 15. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, donde R_L está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: alquilo C_{1-7} , arilo C_{5-20} , heterociclilo C_{3-20} , halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, grupos carbonilo, amino, sulfonamido, acilamido, ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona.

16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, donde R_L está sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: acilamino, ureido, sulfonamido, y aciloxilo.

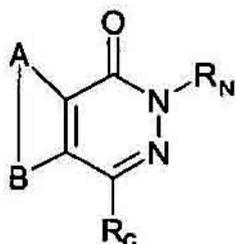
45

17. Un compuesto con la fórmula:



o uno de sus isómeros, es decir, formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas, sus formas salinas, solvatadas o formas químicamente protegidas, donde:

- 5 A y B juntos representan un anillo aromático fusionado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, hidroxilo, éter, tiol, tioéter, amino, alquilo C₁₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀;
 R_C es -CH₂-R_L;
 R_L es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋
 10 ₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, carboxilo, éster, amido, amino, sulfonamido, acilamido, ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona;
 y R_N es hidrógeno,
 para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o de un animal.
- 15 18. Un compuesto según la reivindicación 17, donde el anillo(s) aromático fusionado representado por -A-B- consta únicamente de átomos de carbono en el anillo.
19. Un compuesto según la reivindicación 18, donde el anillo aromático fusionado representado por -A-B- es benceno.
- 20 20. Un compuesto según la reivindicación 18 o la reivindicación 19, donde dichos anillos están sin sustituir.
21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, donde R_L está sustituido por uno
 25 o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, grupos carbonilo, amino, sulfonamido, acilamido, ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona.
22. Un compuesto según la reivindicación 21, donde R_L está sustituido por un sustituyente seleccionado
 30 del grupo constituido por: acilamino, ureido, sulfonamido, y aciloxilo.
23. Un compuesto con la fórmula:



35 o uno de sus isómeros, es decir, formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas, sus formas salinas, solvatadas o formas químicamente protegidas, donde:

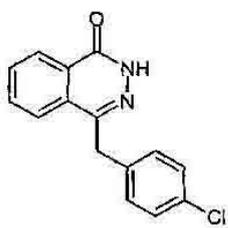
A y B juntos representan un anillo aromático fusionado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, hidroxilo, éter, tiol, tioéter, amino, alquilo C₁₋₇, heterociclilo C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀;

R_C es -CH₂-R_L;

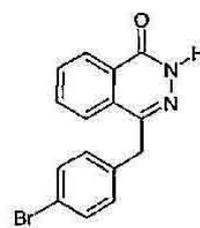
R_L es fenilo sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: heterociclilo C₃₋₂₀, amido, ureido, sulfonamido y aciloxilo y opcionalmente sustituido adicionalmente por un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₇, arilo C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₂₀, halo, hidroxilo, éter, nitro, ciano, carboxilo, éster, amido, amino, sulfonamida, acilamido,

5 ureido, aciloxilo, tiol, tioéter, sulfóxido y sulfona, y

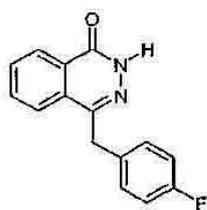
R_N es el hidrógeno.



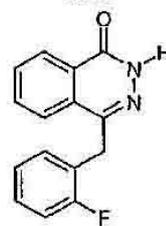
126



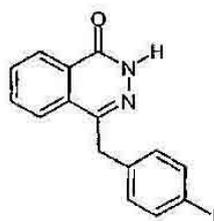
129



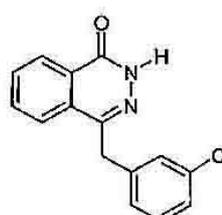
132



141



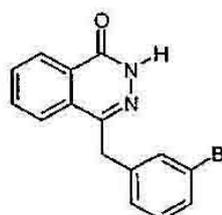
151



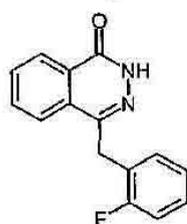
186



191



211

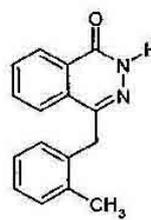


248

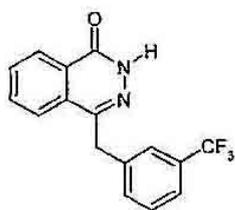
Figura 1



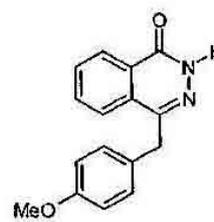
139



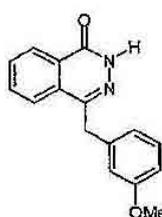
163



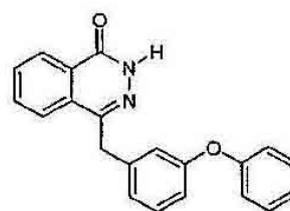
192



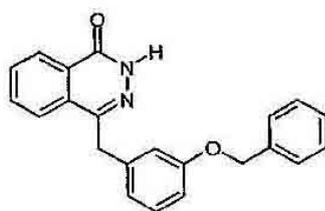
138



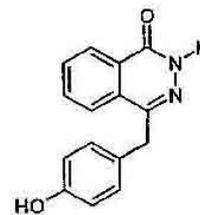
142



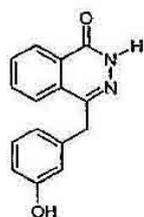
193



194

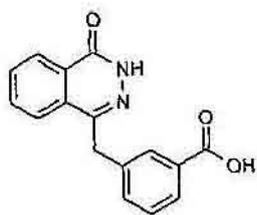


164

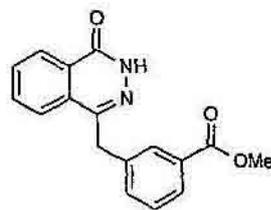


165

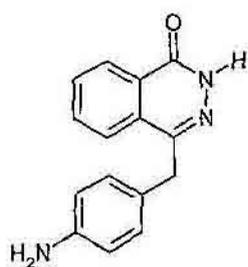
Figura 2



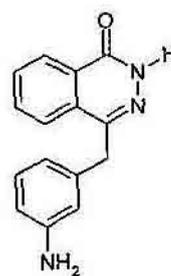
276



277

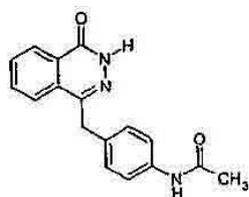


159

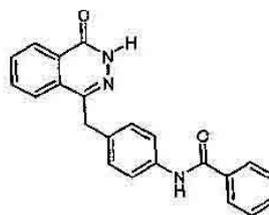


160

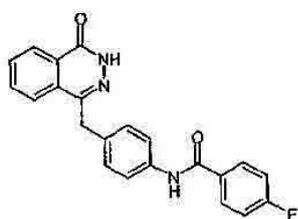
Figura 3



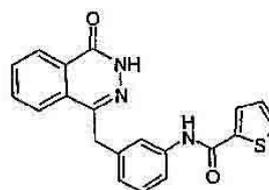
166



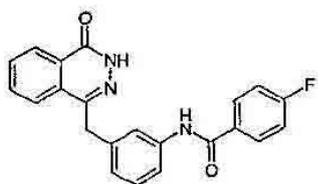
167



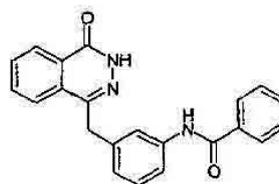
227



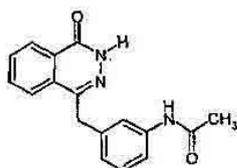
169



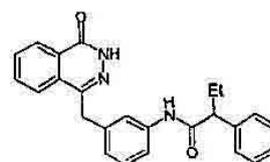
170



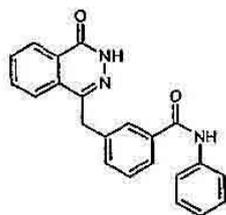
171



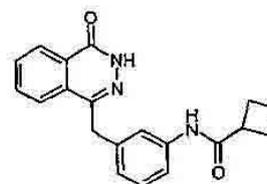
172



233

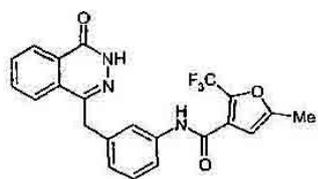


278

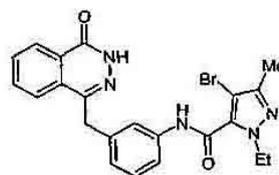


640

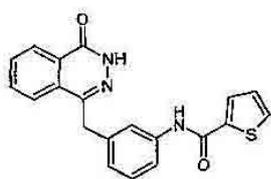
Figura 4



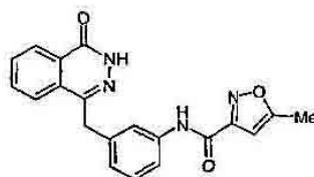
641



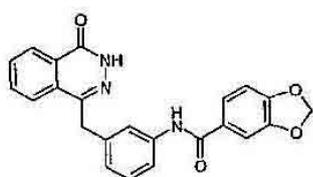
642



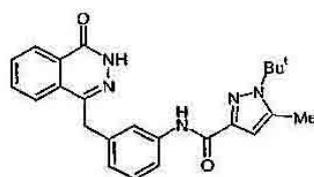
643



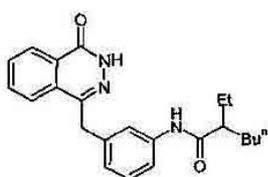
644



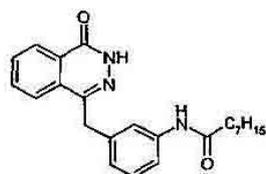
645



646



647



648

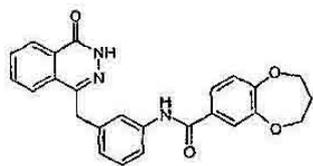


649

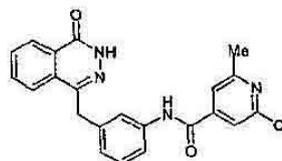


650

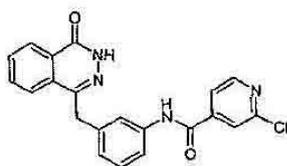
Figura 5



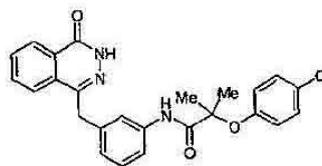
651



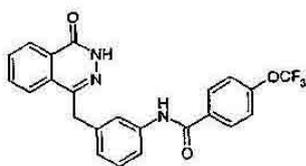
652



653



654



655



656



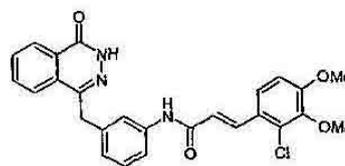
657



658



659



667

Figura 6

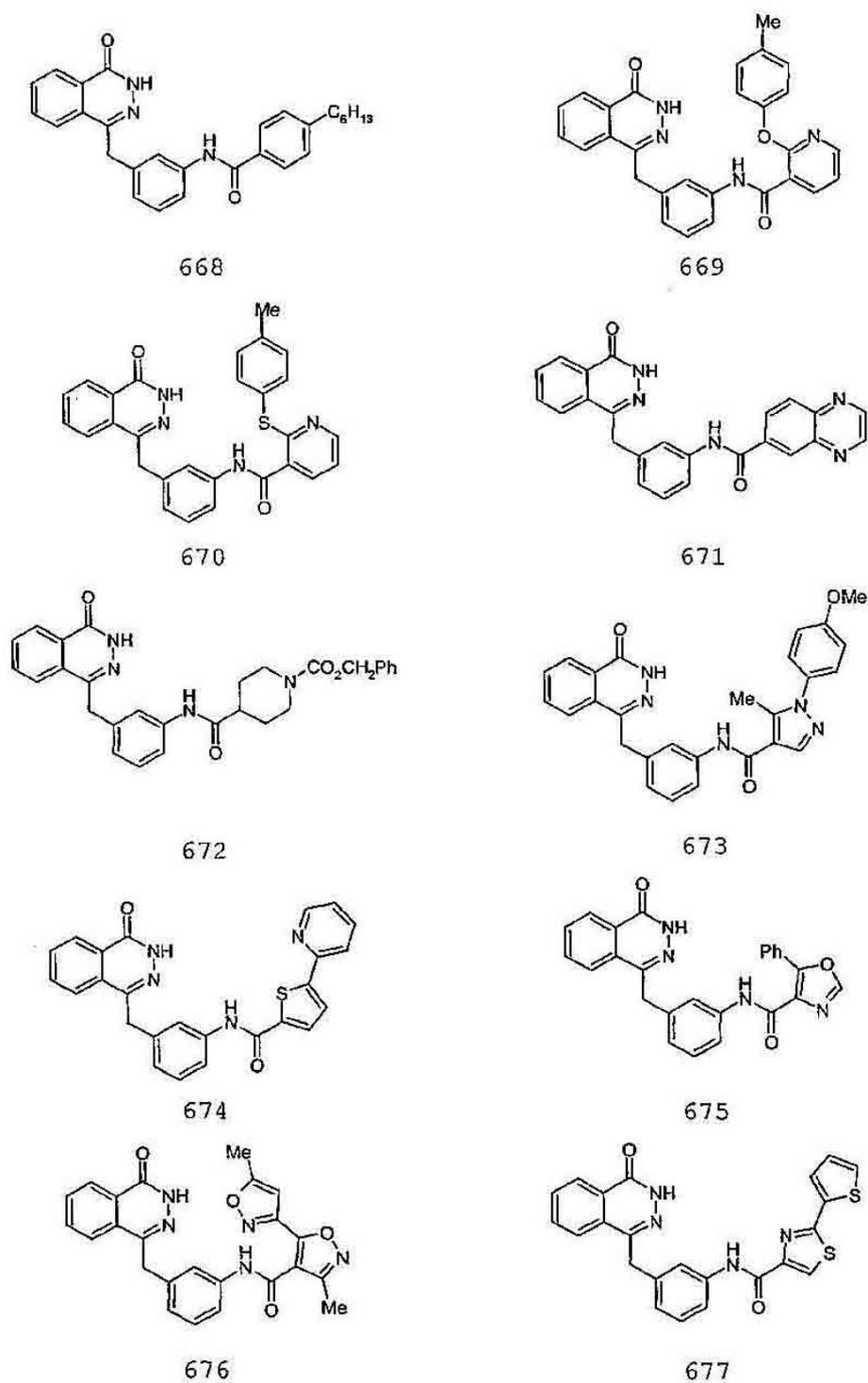
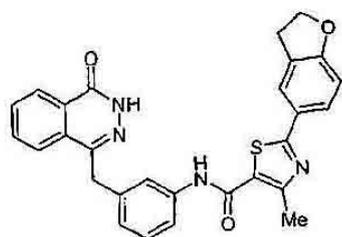
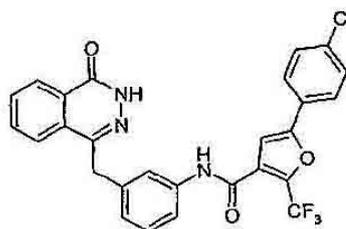


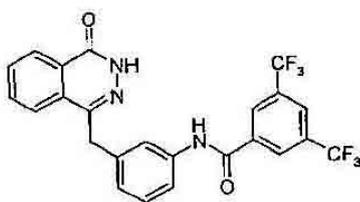
Figura 7



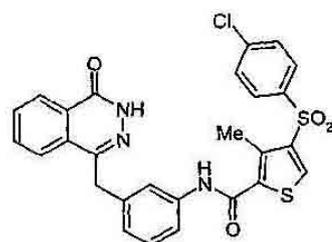
678



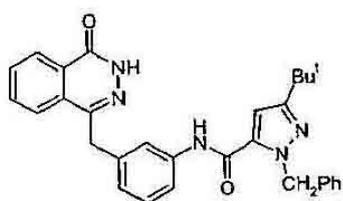
679



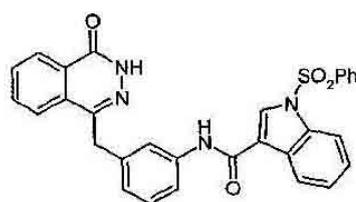
680



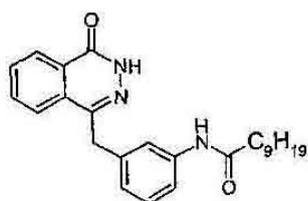
681



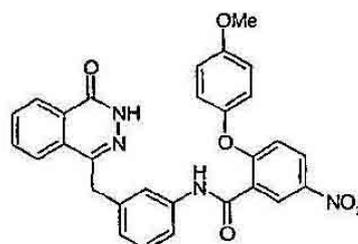
682



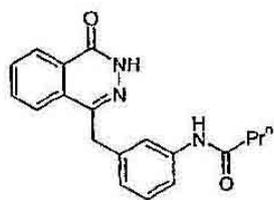
683



684

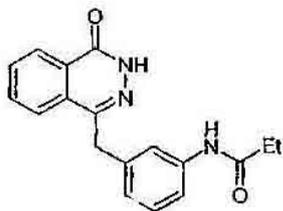


685

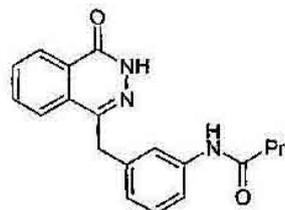


686

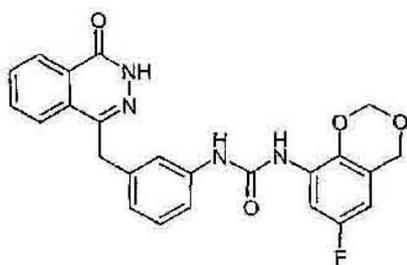
Figura 8



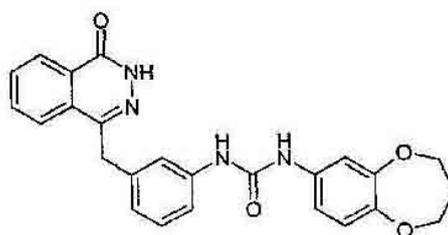
687



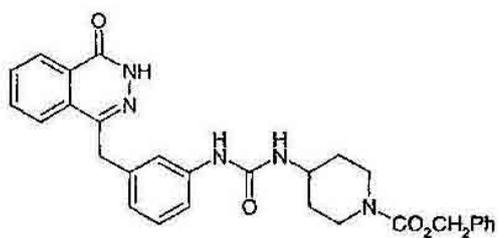
688



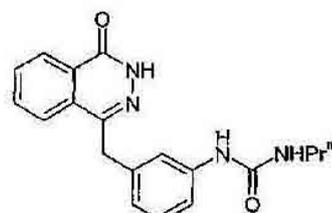
691



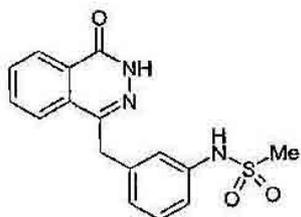
692



693

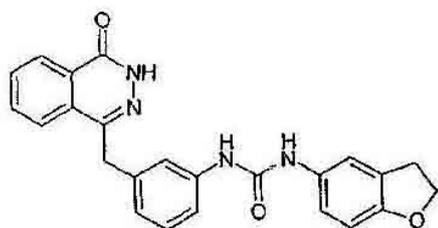


694

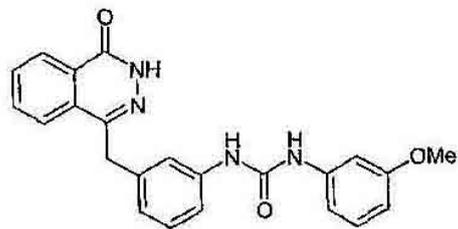


697

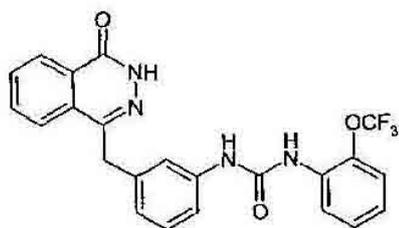
Figura 9



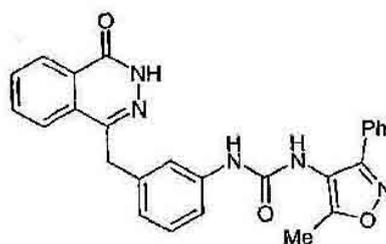
698



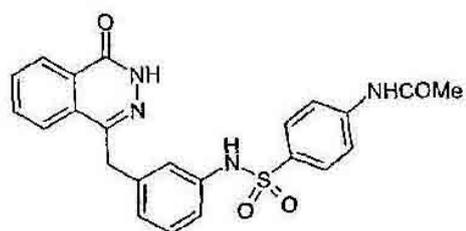
699



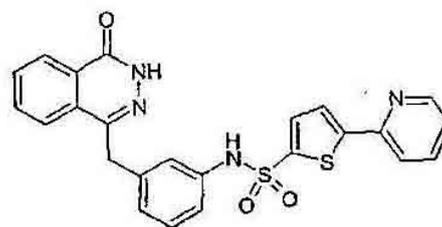
700



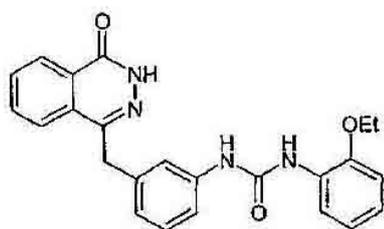
701



702

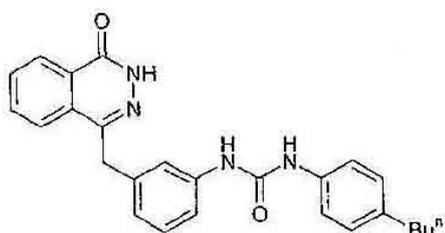


703

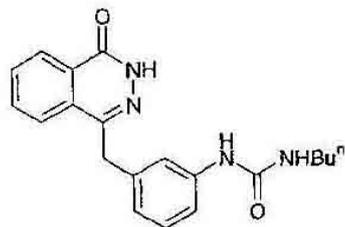


704

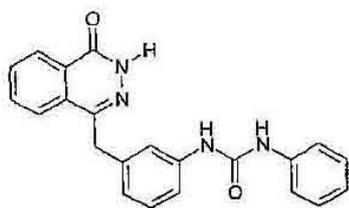
Figura 10



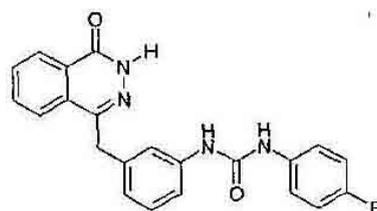
705



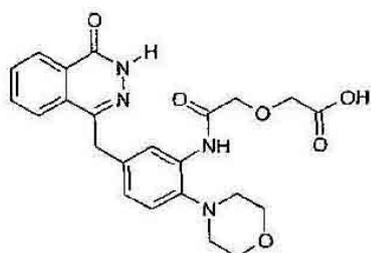
706



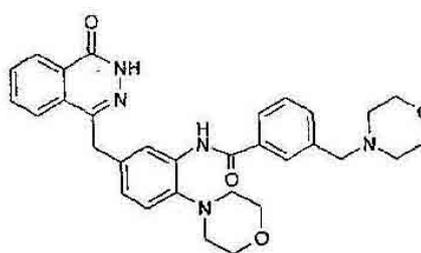
215



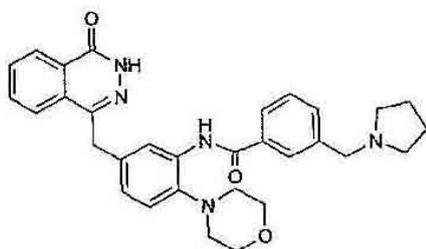
216



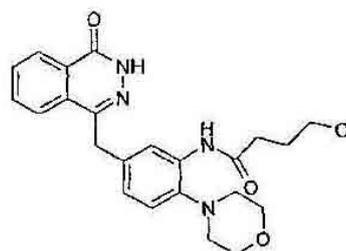
206



253

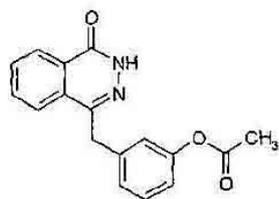


254

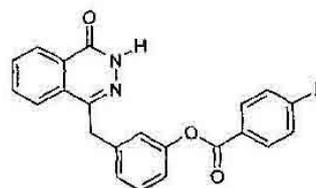


265

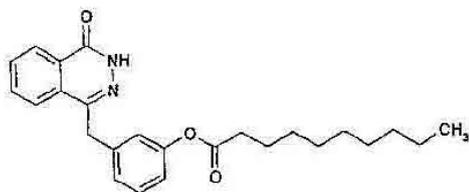
Figura 11



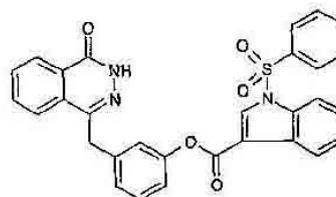
179



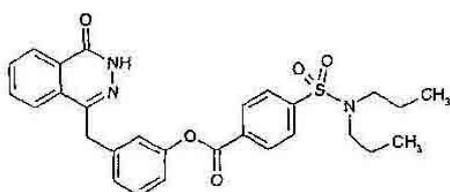
212



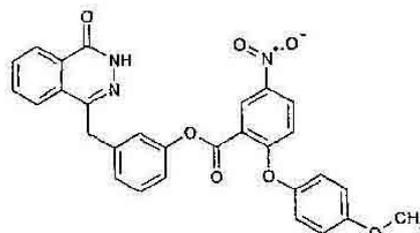
289



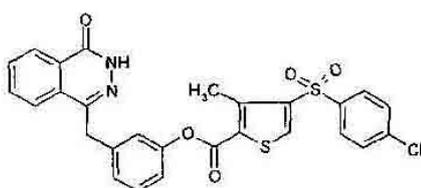
290



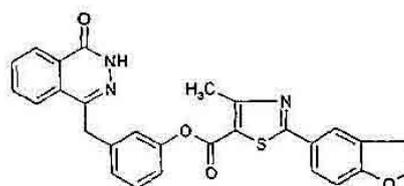
291



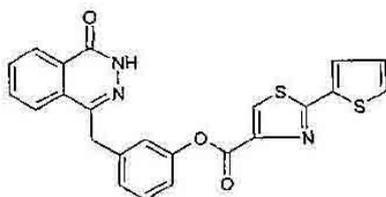
292



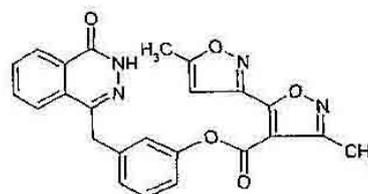
293



294

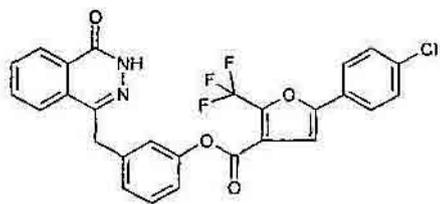


295

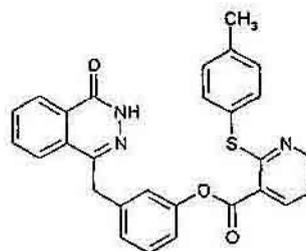


296

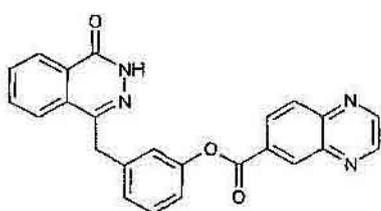
Figura 12



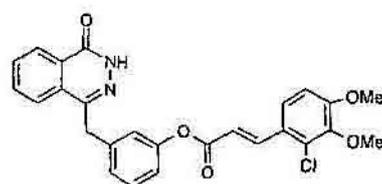
298



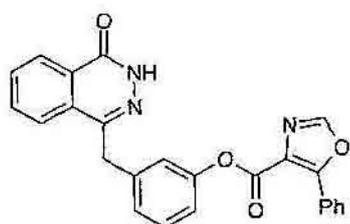
299



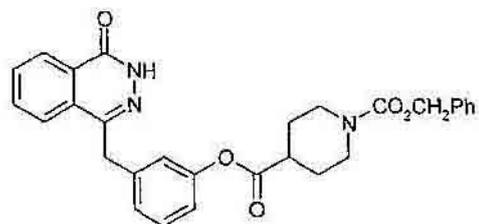
300



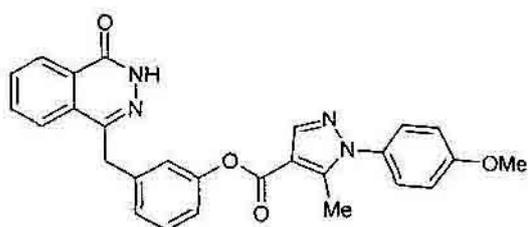
601



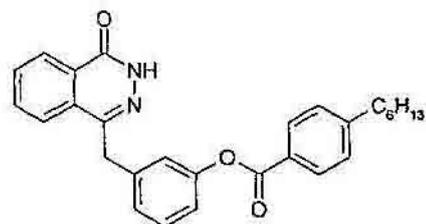
602



603



604



605

Figura 13

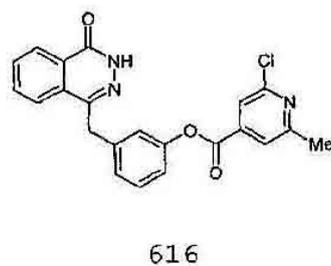
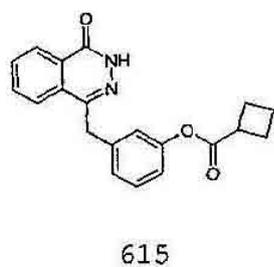
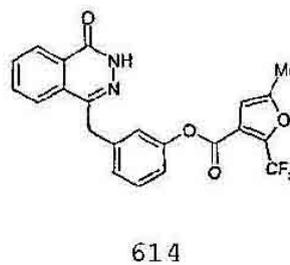
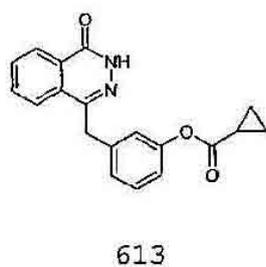
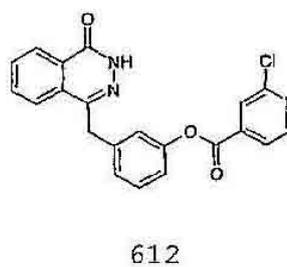
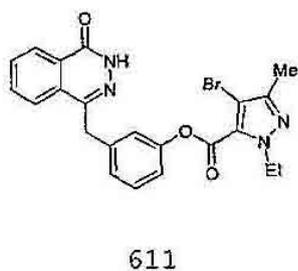
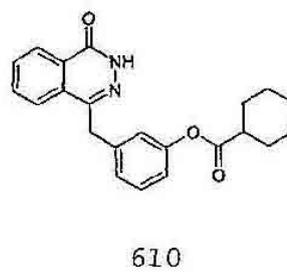
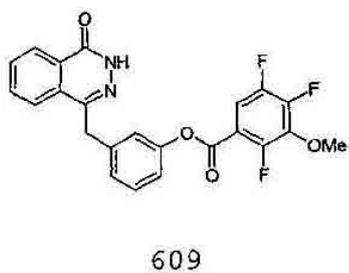
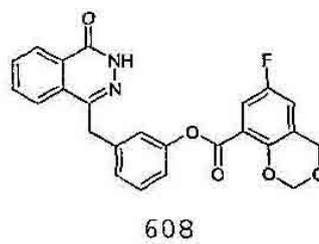
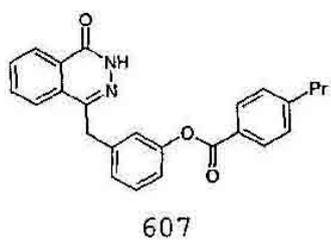
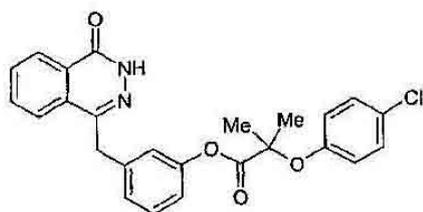
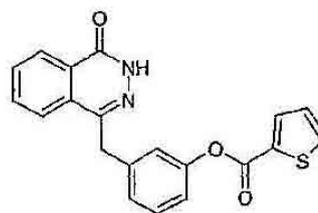


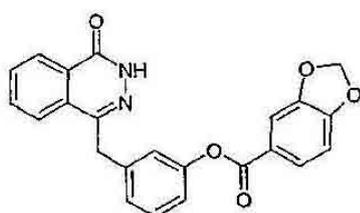
Figura 14



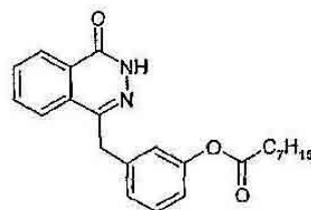
617



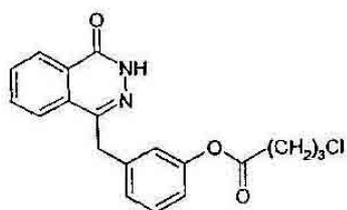
618



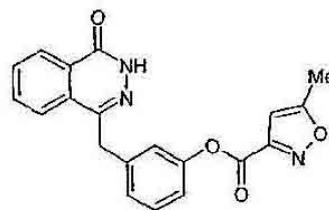
619



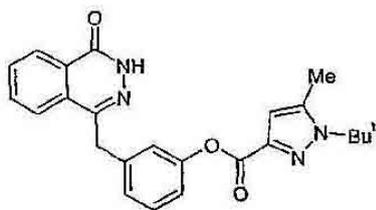
620



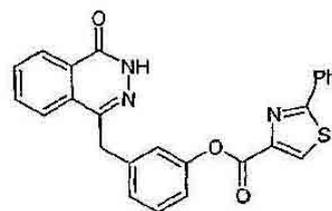
621



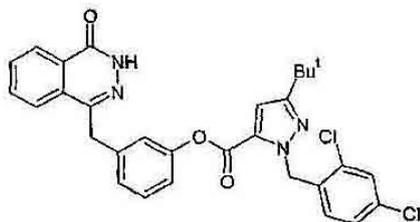
622



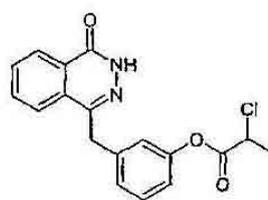
623



624

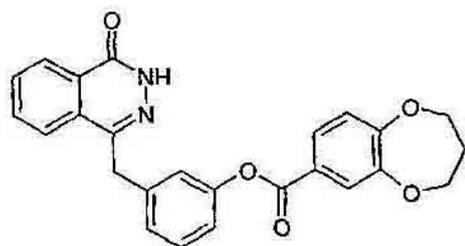


625

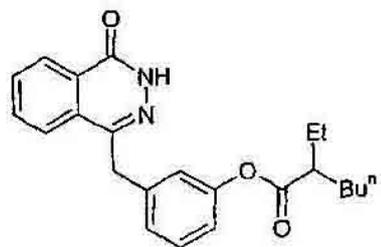


626

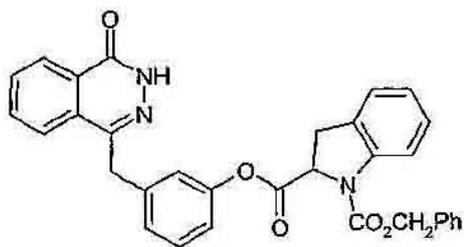
Figura 15



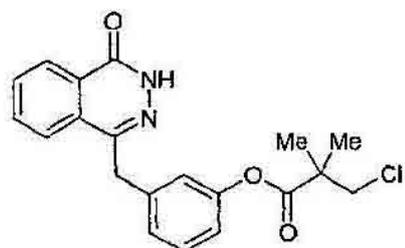
627



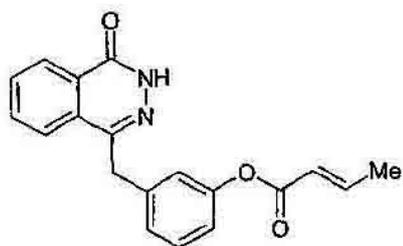
628



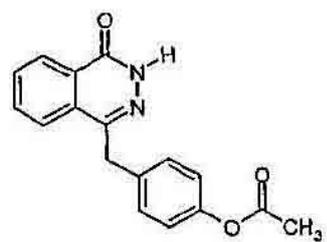
629



630

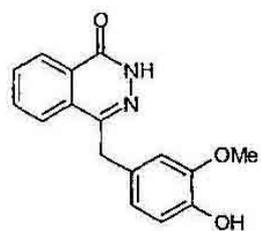


631

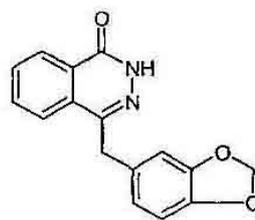


213

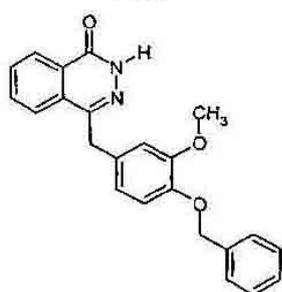
Figura 16



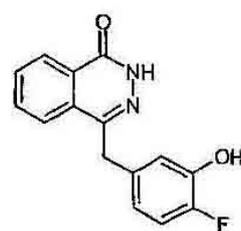
239



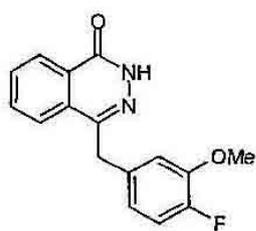
180



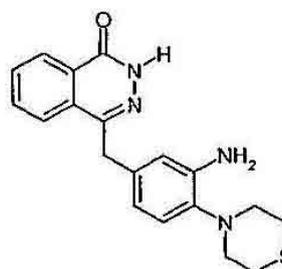
222



247



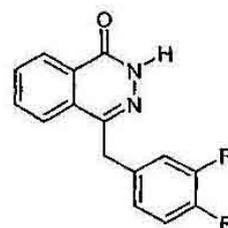
241



198

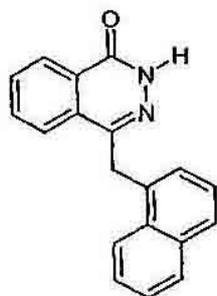


204



202

Figura 17



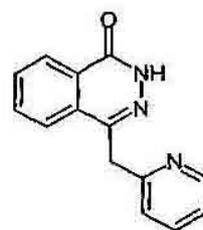
131



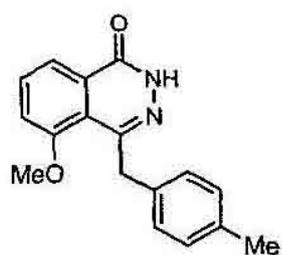
177



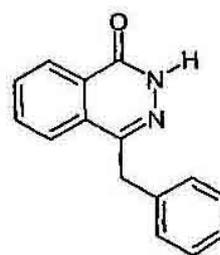
178



249



279



145

Figura 18