

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 702**

51 Int. Cl.:
C07D 239/90 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05756772 .9**
96 Fecha de presentación: **28.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1763518**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.03.2007**

54 Título: **Derivados de 2-alkil quinazolinona sustituidos como inhibidores de PARP**

30 Prioridad:
30.06.2004 EP 04076887

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2012

73 Titular/es:
**JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:
**VAN DER AA, Marcel Jozef Maria;
VAN HEERTUM, Albertus Henricus Maria
Theresia;
VAN DUN, Jacobus Alphonsus Josephus;
SOMERS, Maria Victorina Francisca y
WOUTERS, Walter Boudewijn Leopold**

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

ES 2 380 702 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 2-alquil quinazolinona sustituidos como inhibidores de PARP

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de PARP y proporciona compuestos y composiciones que contienen los compuestos revelados. Además, la presente invención proporciona métodos para usar los inhibidores de PARP revelados por ejemplo como una medicina.

10

Antecedentes de la invención

La enzima nuclear poli(ADP-ribosa)polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP. Esta familia creciente de enzimas constan de PARP tales como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP; y Tanquirasas (TANK), tales como, por ejemplo: TANK-1, TANK-2 y TANK-3. PARP se refiere también como poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa) o PARS (poli(ADP-ribosa)sintetasa).

15

PARP-1 es una proteína nuclear principal de 116 kDa constituida por tres dominios: el dominio de unión a ADN N-terminal que contiene dos dedos de cinc, el dominio de automodificación y el dominio catalítico C-terminal. Está presente en casi todos los eucariotas. La enzima sintetiza poli(ADP-ribosa), un polímero de cadena ramificada que puede constar de más de 200 unidades de ADP-ribosa. Los aceptores de proteínas de poli(ADP-ribosa) están directa o indirectamente implicados en mantener la integridad del ADN. Ellos incluyen histonas, topoisomerasas, las polimerasas de ADN y ARN, ADN ligasas y Ca^{2+} - y endonucleasas Mg^{2+} dependientes. La proteína PARP se expresa en un nivel alto en muchos tejidos, más notablemente en el sistema inmune, corazón, cerebro y células de líneas germinales. En condiciones fisiológicas normales, no hay actividad PARP mínima. Sin embargo, el daño de ADN causa una activación inmediata de PARP hasta 500 veces.

20

25

Las tanquirasas (TANK) se identificaron como componentes del complejo telomérico humano. También se ha propuesto que tienen un papel en tráfico de vesículas y que pueden servir como armazones para proteínas implicadas en diversos otros procesos celulares. Los telómeros, que son esenciales para el mantenimiento y estabilidad de los cromosomas, se mantienen por telomerasa, una transcriptasa reversa especializada. TANK son (ADP-ribosa)transferasas con algunas características tanto de proteínas de señalización como de proteínas citoesqueléticas. Contienen el dominio de PARP, que cataliza poli-ADP-ribosilación de proteínas de sustrato, el resto alfa estéril, que está compartido con ciertas moléculas de señalización y el dominio ANK, que contiene 24 repeticiones de anquirina homólogas a la anquirina proteica citoesquelética. El dominio ANK interacciona con una proteína telomérica, Factor-1 de unión a repeticiones teloméricas (TRF-1). Estas proteínas se llamaron por lo tanto polimerasas de ADP-ribosa relacionadas con anquirina (TANK), TRF1-interaccionantes.

30

35

Una de las funciones más específicas de TANK es la ADP-ribosilación de TRF-1. La función de telómeros humanos requiere de dos proteínas de unión a ADN específicas de telómeros, TRF-1 y TRF-2. TRF-2 protege los extremos de los cromosomas y TRF-1 regula la longitud de los telómeros. La ADP-ribosilación inhibe la capacidad de TRF-1 para unir a ADN telomérico. Esta poli-ADP-ribosilación de TRF-1 libera TRF-1 de los telómeros, abriendo el complejo telomérico y permite el acceso a telomerasa. Por lo tanto, TANK funciona como un regulador positivo de longitud de los telómeros, permitiendo la elongación de telómeros por telomerasa.

40

45

Entre las numerosas funciones atribuidas a PARP y especialmente a PARP-1, está su papel principal en facilitar la reparación del ADN por ADP-ribosilación y por lo tanto coordinar un número de proteínas de reparación de ADN. Como un resultado de activación de PARP, los niveles de NAD^+ disminuyen significativamente. La activación extensiva de PARP conduce a depleción severa de las células NAD^+ que sufren de daño de ADN masivo. La corta semivida de poli(ADP-ribosa) da como resultado una velocidad de recambio rápida. Una vez está formada poli(ADP-ribosa), se degrada rápidamente por la poli(ADP-ribosa) constitutivamente activa glicohidrolasa (PARG), conjuntamente con fosfodiesterasa y (ADP-ribosa) proteína liasa. PARP y PARG forman un ciclo que convierte una gran cantidad de NAD^+ a ADP-ribosa. En menos de una hora, la sobreestimulación de PARP puede causar una bajada de NAD^+ y ATP a menos del 20 % del nivel normal. Un escenario tal es especialmente perjudicial durante isquemia cuando la privación de oxígeno ha comprometido drásticamente ya la producción de energía. Se asume que la producción de radicales libres subsiguiente durante la reperusión es una causa principal de daño tisular. Parte del descenso de ATP, que es típico en muchos órganos durante la isquemia y la reperusión, podría estar ligada a la depleción de NAD^+ debido al recambio de poli(ADP-ribosa). Así, se espera que la inhibición de PARP o PARG preserve el nivel de energía celular potenciando de este modo la supervivencia de tejidos isquémicos después de daño.

50

55

60

La síntesis de poli(ADP-ribosa) está implicada también en la expresión inducida de un número de genes esenciales para respuesta inflamatoria. Los inhibidores de PARP suprimen la producción de sintasa de óxido nítrico (iNOS) en macrófagos, selectina de tipo P y molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en células endoteliales. Tal actividad subyace a los efectos antiinflamatorios fuertes mostrados por los inhibidores de PARP. La inhibición de PARP es capaz de reducir la necrosis previniendo la translocación e infiltración de neutrófilos a los tejidos dañados.

65

PARP se activa por fragmentos de ADN dañados y una vez activada, cataliza la fijación de hasta 100 unidades de ADP-ribosa a una diversidad de proteínas nucleares, incluyendo a histonas y a las propias PARP. Durante estreses celulares principales la activación extensa de PARP puede conducir rápidamente a daño o muerte celular a través de depleción de depósitos de energía. Como se consumen cuatro moléculas de ATP por cada molécula de NAD⁺ regenerada, NAD⁺ se agota por activación masiva de PARP, en los esfuerzos para resintetizar NAD⁺, ATP también puede llegar a agotarse.

Se ha comunicado que la activación de PARP juega un papel clave en la neurotoxicidad inducida tanto por NMDA como por NO. Esto se ha demostrado en cultivos corticales y en láminas del hipocampo en los que la prevención de la toxicidad está directamente correlacionada con la potencia de inhibición de PARP. El posible papel de los inhibidores de PARP en tratar enfermedades neurodegenerativas y traumatismo en la cabeza se ha reconocido así incluso si el mecanismo de acción exacto no se ha dilucidado aún.

De forma similar, se ha demostrado que inyecciones individuales de inhibidores de PARP han reducido el tamaño del infarto causado por isquemia y reperfusión del corazón o del músculo esquelético en conejos. En estos estudios, una única inyección de 3-amino-benzamida (10 mg/kg), bien un minuto antes de la oclusión o bien un minuto después de la reperfusión, causó reducciones similares en tamaño del infarto en el corazón (32-42 %) mientras que 1,5-dihidroxiisiquinolona (1 mg/kg), otro inhibidor de PARP, redujo el tamaño del infarto en un grado comparable (38-48%). Estos resultados hicieron razonable asumir que los inhibidores de PARP podrían salvar previamente corazón isquémico o salvar previamente de daño por reperfusión de tejido musculoesquelético.

La activación de PARP se puede usar también como una medida de daño tras lesiones neurotóxicas resultantes de la exposición a alguno de los siguientes inductores como glutamato (por medio de la estimulación de receptor de NMDA), intermedios de oxígeno reactivos, proteína β -amiloide, N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) o su metabolito activo N-metil-4-fenilpiridina (MPP⁺), que participan en afecciones patológicas tales como apoplejía, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Otros estudios han continuado para examinar el papel de activación de PARP en células granulares del cerebelo in vitro y en neurotoxicidad por MPTP. La exposición excesiva a glutamato neuronal, que sirve como el neurotransmisor predominante del sistema nervioso central y actúa sobre los receptores de N-metil D-aspartato (NMDA) y sobre otros subtipos de receptores, aparece lo más a menudo como resultado de apoplejía u otros procesos neurodegenerativos. Las neuronas privadas de oxígeno liberan glutamato en grandes cantidades durante lesión cerebral isquémica tal como durante una apoplejía o un ataque al corazón. Este exceso de liberación de glutamato a su vez causa sobre-estimulación (excitotoxicidad) de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), AMPA, Kainato y MGR, que abren los canales iónicos y permiten el flujo de iones incontrolado (por ejemplo, Ca²⁺ y Na⁺ dentro las células y K⁺ fuera de las células), conduciendo a sobre-estimulación excesiva de las neuronas. Las neuronas sobreestimuladas segregan más glutamato, creando un bucle de retroalimentación o efecto dominó que en última instancia provoca daño celular o muerte celular a través de la producción de proteasas, lipasas y radicales libres. Se ha implicado a la activación excesiva de receptores de glutamato en diversas enfermedades y afecciones neurológicas incluyendo epilepsia, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esquizofrenia, dolor crónico, isquemia y pérdida neuronal tras la hipoxia, hipoglucemia, isquemia, traumatismo y lesión nerviosa. La exposición a glutamato y la estimulación con glutamato se han implicado también como una base para trastornos compulsivos, en particular drogodependencia. La evidencia incluye hallazgos en muchas especies animales, así como en cultivos corticales cerebrales tratados con glutamato o NMDA, de que los antagonistas del receptor de glutamato (es decir, los compuestos que bloquean al glutamato para unirse a o para activar a su receptor) bloquean daño neuronal tras apoplejía vascular. Los intentos para prevenir la excitotoxicidad bloqueando NMDA, AMPA, Kainato y receptores MGR se han demostrado difíciles debido a que cada receptor tiene sitios múltiples a los que se puede unir glutamato, y por consiguiente ha sido difícil encontrar una mezcla efectiva de antagonistas o un antagonista universal para prevenir la unión de glutamato a todos los receptores y permitir la realización de pruebas de esta teoría. Además, muchas de las composiciones que son efectivas en bloquear los receptores son también tóxicas para animales. Como tal, en la actualidad no hay ningún tratamiento efectivo conocido para las anomalías de glutamato.

La estimulación de los receptores de NMDA por glutamato, por ejemplo, activa la enzima óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS), conduciendo a la formación de óxido nítrico (NO), que también media neurotoxicidad. La neurotoxicidad de NMDA se puede prevenir mediante el tratamiento con inhibidores de óxido nítrico sintasa (NOS) o a través de disrupción de nNOS in vitro.

Otro uso de inhibidores de PARP es el tratamiento de lesiones nerviosas periféricas y el síndrome de dolor patológico resultante conocido como dolor neuropático, tal como el inducido por lesión por constricción crónica (ICC) del nervio ciático común y en el que tiene lugar la alteración trans-sináptica del asta posterior de la médula espinal caracterizada por hiper cromatosis de citoplasma y nucleoplasma (las así llamadas neuronas "oscuras").

También existen indicios de que los inhibidores de PARP son útiles para tratar trastornos intestinales inflamatorios, tales como colitis. Específicamente, se indujo colitis en ratas por administración intraluminal del hapteno ácido trinitrobenzenosulfónico en etanol al 50 %. Las ratas tratadas recibieron 3-aminobenzamida, un inhibidor específico de la actividad de PARP. La inhibición de actividad de PARP redujo la respuesta inflamatoria y restableció la

morfología y el estatus energético del colon distal.

Evidencia adicional sugiere que los inhibidores de PARP son útiles para tratar artritis. Además, los inhibidores de PARP parecen ser útiles para tratar la diabetes. Los inhibidores de PARP han mostrado ser útiles para tratar choque endotóxico o choque séptico.

Los inhibidores de PARP también han sido utilizados para prolongar el periodo de vida y la capacidad proliferativa de células incluyendo tratamiento de proliferación de enfermedades tales como envejecimiento de la piel, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, osteoartritis, osteoporosis, distrofia muscular, enfermedades degenerativas de músculo esquelético que implican senescencia replicativa, degeneración muscular relacionada con la edad, senescencia inmunitaria, SIDA y otras enfermedades de senescencia inmune; y para alterar la expresión génica de células senescentes.

También se sabe que los inhibidores de PARP, tales como 3-aminobenzamida, afectan a la reparación de ADN general en respuesta, por ejemplo, a peróxido de hidrógeno o a radiación ionizante.

El papel fundamental de la PARP en la reparación de roturas de ADN está bien establecido, especialmente cuando está causado directamente por radiación ionizante o, de forma indirecta después de la reparación enzimática de las lesiones de ADN inducidas por agentes de metilación, inhibidores de topoisomerasas I u otros agentes quimioterapéuticos como cisplatina y bleomicina. Una serie de estudios usando ratones "inactivados", modelos de inhibición trans-dominante (sobre-expresión del dominio de unión a ADN), inhibidores antisentido y de peso molecular pequeño han demostrado el papel de PARP en reparación y supervivencia celular después de inducción de daño de ADN. La inhibición de la actividad enzimática de PARP debería conducir a sensibilidad potenciada de las células tumorales a tratamientos que dañan el ADN.

Se ha comunicado que los inhibidores de PARP son eficaces en radiosensibilizar células tumorales (hipóxicas) y eficaces en prevenir que las células tumorales se recuperen de daño de ADN potencialmente letal y subletal después de terapia de radiación, presumiblemente por su capacidad para prevenir que se vuelvan a unir las roturas de hebras de ADN y afectando varias rutas de señalización de daño de ADN.

Los inhibidores de PARP se han usado para tratar el cáncer. Además, la Patente de los EE.UU. N.º: 5.177.075 trata de varias isoquinolinas usadas para potenciar los efectos letales de radiación ionizante o de agentes quimioterapéuticos sobre las células tumorales. Weltin y cols., "Effect of 6(5-Phenanthridinone), an Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells". *Oncol. Res.*, 6: 9, 399-403 (1994), trata de la inhibición de actividad de PARP, de proliferación reducida de células tumorales y de un efecto sinérgico marcado cuando las células tumorales se tratan conjuntamente con un fármaco alquilante.

Las revisiones del estado de la técnica se han publicado por Li y Zhang en *IDrugs* 2001, 4 (7): 804-812, por Ame y cols. en *Bioassays* 2004, 26: 882-883 y por Nguewa y cols., en *Progress in Biophysic & Molecular Biology* 2005, 88: 143-172.

Continúa habiendo una necesidad de inhibidores de PARP efectivos y potentes y más particularmente de inhibidores de PARP-1 que produzcan efectos secundarios mínimos. La presente invención proporciona compuestos, composiciones para, y métodos para, inhibir la actividad de PARP para tratar el cáncer y/o prevenir el daño celular, de tejidos y/o de órganos que resulta del daño celular o de la muerte celular debidos a, por ejemplo, necrosis o apoptosis. Los compuestos y composiciones de la presente invención son especialmente útiles en potenciar la efectividad de quimioterapia y radioterapia donde un efecto primario del tratamiento es que causa daño al ADN en las células marcadas.

50 **Técnica anterior**

El documento GB 1062357 publicado el 22 de marzo, 1967 revela derivados de quinazolona que tienen efectos antihipertensivos.

El documento DE 2258561 publicado el 20 de junio, 1973 revela derivados de piridona sustituidos con acción antihipertensiva.

El documento EP 13612, publicado el 11 de noviembre, 1983, describe derivados piperidinilalquilquinazolinicos sustituidos. Los compuestos descritos son antagonistas de serotonina. Más en particular, se revela el compuesto N.º: 63 de la presente invención.

El documento EP 669919, publicado el 9 de junio de 1994, describe dimetilbenzopiranos como dimetilbenzofuranos y antagonistas de 5-HT₃.

El documento US 5374637, publicado el 20 de diciembre de 1994, revela derivados de benzamida. Los compuestos revelados tienen propiedades estimulantes de la motilidad gastrointestinal.

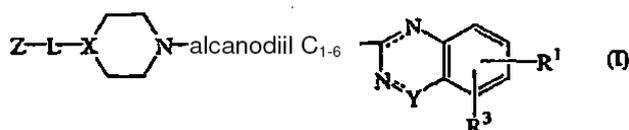
El documento EP 885190, publicado en el 23 de diciembre de 1998 revela derivados 1,4-disustituidos de piperidina que tienen propiedades gastrocinéticas.

5 El documento EP 1036073, publicado el 17 de junio de 1999, revela derivados de quinazolinadiona sustituidos. Los compuestos descritos tienen propiedades de relajación fúndica.

El documento EP 1355888 publicado el 20 de junio de 2002 revela derivados de quinazolinona como inhibidores de PARP.

10 **Descripción de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



15 a las formas *N*-óxido, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y a las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde:

las líneas discontinuas representan enlaces opcionales;

20 X es >N-, >CH- o >CR²- en los que R² es aminocarbonilo;

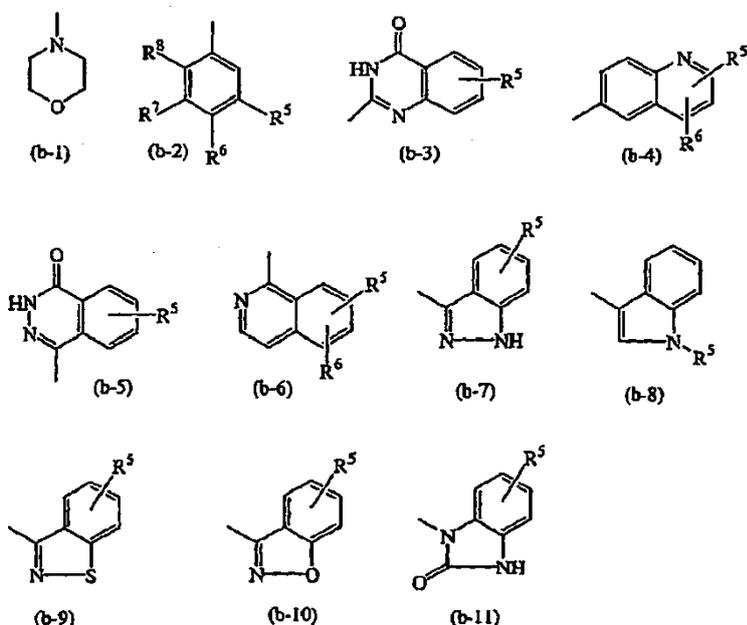
—N=Y— es -NH-C(O)- o -N=CR⁴-, en los que R⁴ es hidroxilo;

25 R¹ es hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, o alquiloxi C₁₋₆;

Z es un radical seleccionado de

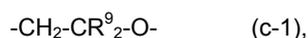
30



35

en los que cada R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, amino, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆; o

40 R⁷ y R⁸ tomados conjuntamente pueden formar un radical bivalente de fórmula



-(CH₂)₃-O- (c-2),

-O-(CH₂)₂-O- (c-3)

5 o

-CH=CH-CH=CH- (c-4)

en las que cada R⁹ está seleccionado independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

10

L es un radical bivalente seleccionado de -C(O)-NH-, -C(O)-alqueniil C₁₋₆- o -C(O)-O-alcanodiil C₁₋₆-; o

L puede ser un enlace directo cuando X es >CR²- o cuando Z es un radical de fórmula (b-11).

15 Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautómeras. Tales formas, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

20 Un número de términos usados en las definiciones precedentes y más adelante se explican a continuación. Estos términos se usan algunas veces como tales o en términos de compuestos.

25 Como se usa en las anteriores definiciones y más adelante, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo C₁₋₆ define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-metil-butilo, 2-metilpentilo y similares; alcanodiilo C₁₋₆ define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo e isómeros ramificados de los mismos tales como, 2-merilpentanodiilo, 3-merilpentanodiilo, 2,2-dimetilbutanodiilo, 2,3-dimetilbutanodiilo y similares.

30 El término "sales farmacéuticamente aceptables" quieren decir ácido farmacéuticamente aceptable o sales de adición de bases. Las sales de adición de ácidos o de bases farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente se pretende que comprendan las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas y las formas de sales de adición de bases no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Los compuestos de la fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

45 Los compuestos de la fórmula (I) que tienen propiedades ácidas pueden convertirse en sus sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales como bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, *N*-metil-D-glutamina, hidrabamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

50 El término sal de adición de ácido o de base comprende también los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de la fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

55 El término formas estereoquímicamente isómeras de compuestos de fórmula (I), tal como se usa en el presente documento, define todos los compuestos posibles formados de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). Mientras no se mencione o se indique lo contrario, la denominación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras que pueda poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como en mezcla unos con otros se desea que estén abarcadas dentro del ámbito de la presente invención.

65 Las formas *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I) se pretende que comprendan los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al así llamado *N*-óxido, particularmente los *N*-óxidos en los que uno o varios de los nitrógenos son piperidina o piperazina *N*-oxidada.

Siempre que se usa de ahora en adelante, el término "compuestos de fórmula (I)" se pretende que incluya también las formas de N-óxido, las sales de adición de ácidos o de bases farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisómeras.

5 El documento GB 1062357 revela derivados de quinazolona que tienen efectos antihipertensivos.

El documento DE 2258561 revela derivados de piridona sustituidos con acción antihipertensiva. El documento EP 13612 revela derivados de piperidinilalquilquinazolona sustituidos que son antagonistas de serotonina. El documento EP 669919 revela dimetilbenzopiranos y dimetilbenzofuranos como antagonistas de 5-HT₃. El documento US 10 5374637 revela derivados de benzamida que tienen propiedades estimulantes de la motilidad gastrointestinal. El documento EP 885190 revela derivados de piperidina 1,4-disustituidos que tienen propiedades gastrocinéticas.

El documento EP 1036073 revela derivados sustituidos de quinazolinadiona que tienen propiedades de relajación fúndica. El documento EP 1355888 revela derivados de quinazolinona como inhibidores de PARP.

15 Inesperadamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibidora de la PARP.

Un primer grupo de compuestos de interés consta de los compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o más de las restricciones siguientes:

a) X es >N- o >CR²- en los que R² es aminocarbonilo;

25 c) —N=Y— es -NH-C(O)- o -N=CR⁴-, en los que R⁴ es hidróxi y la segunda línea discontinua es un enlace;

d) R¹ es halo, alquiloxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

e) R³ es alquiloxi C₁₋₆;

30 f) Z es un radical seleccionado de (b-1), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7), (b-8), (b-9), (b-11), (b-11);

g) cada R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno, amino, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆;

35 h) L es un radical seleccionado de -C(O)-NH-, -C(O)-alcanodiil C₁₋₆- o -C(O)-O-alcanodiil C₁₋₆-.

Un segundo grupo de compuestos de interés consta de los compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o varias de las restricciones siguientes:

40 a) X es >CH- o >CR²- en los que R² es aminocarbonilo;

c) R¹ es hidrógeno;

d) R³ es hidrógeno;

45 e) Z es un radical de la fórmula (b-1), (b-2) o (b-11);

f) cada R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno o halo;

50 g) L es un radical bivalente seleccionado de -C(O)-NH-, o -C(O)-alcanodiil C₁₋₆-; y

h) L puede ser un enlace directo cuando X es >CR²- o cuando Z es un radical de fórmula (b-11).

Un tercer grupo de compuestos de interés consta de los compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o varias de las restricciones siguientes:

55 a) X es >CH- o >CR²- en los que R² es aminocarbonilo;

b) R¹ es hidrógeno;

60 c) R³ es hidrógeno;

d) Z es un radical de fórmula (b-1) o (b-2);

e) cada R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno o halo;

65 f) L es un radical bivalente -C(O)-NH-; y

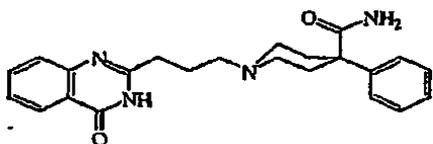
g) L puede ser un enlace directo cuando X es $>CR^2-$.

5 Un grupo de compuestos preferidos se compone de los compuestos de fórmula (I) en los que X es $>CH-$ o $>CR^2-$ en los que R^2 es aminocarbonilo; R^1 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; Z es un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-11); cada R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están independientemente seleccionadas de hidrógeno o halo; L es un radical bivalente seleccionado de $-C(O)-NH-$, o $-C(O)-$ alcanodiil $C_{1-6}-$; y L puede ser un enlace directo cuando X es $>CR^2-$ o cuando Z es un radical de fórmula (b-11).

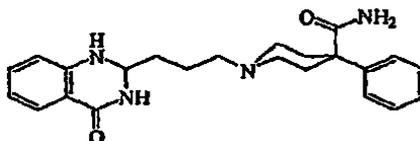
10 Un grupo de compuestos preferidos se compone de los compuestos de fórmula (I) en los que X es $>CH-$ o $>CR^2-$ en los que R^2 es aminocarbonilo; R^1 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; Z es un radical de la fórmula (b-1) o (b-2); cada R^5 , R^6 , R^7 y R^8 está independientemente seleccionada de hidrógeno o halo; L es un radical bivalente $-C(O)-NH-$ y L puede ser un enlace directo cuando X $>CR^2-$.

Los compuestos más preferidos son compuestos N° 4, N° 5, N° 11, N° 12 y N° 14.

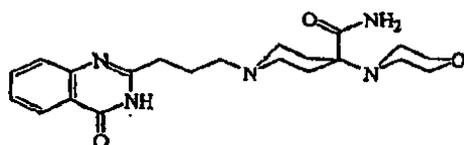
15



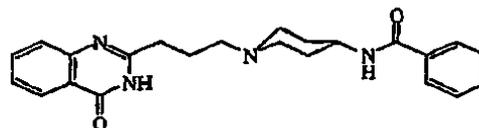
Compuesto 4



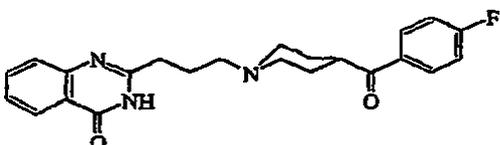
Compuesto 5



Compuesto 11



Compuesto 12



Compuesto 14

20

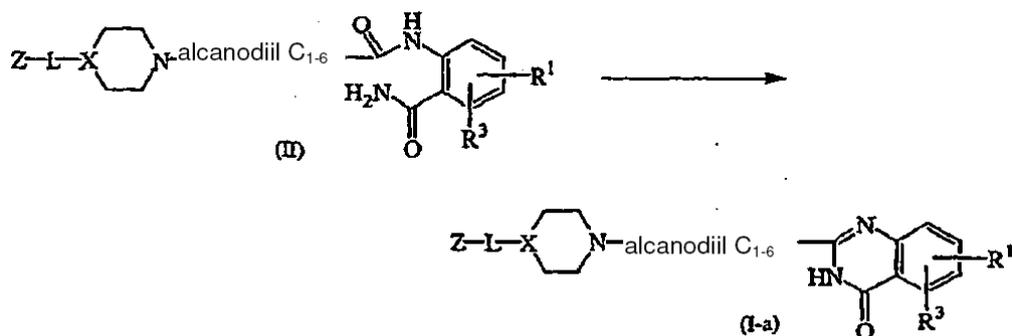
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos en el documento EP 13612. Los materiales de partida y algunos de los productos intermedios son compuestos conocidos y están comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

25

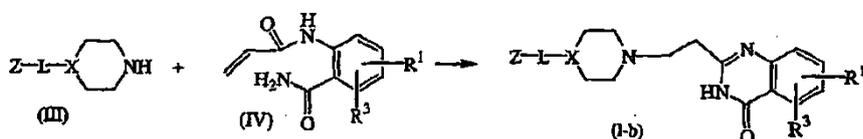
Algunos métodos de preparación se describirán más adelante con más detalle. Otros métodos para obtener compuestos finales de fórmula (I) se describen en los ejemplos.

30

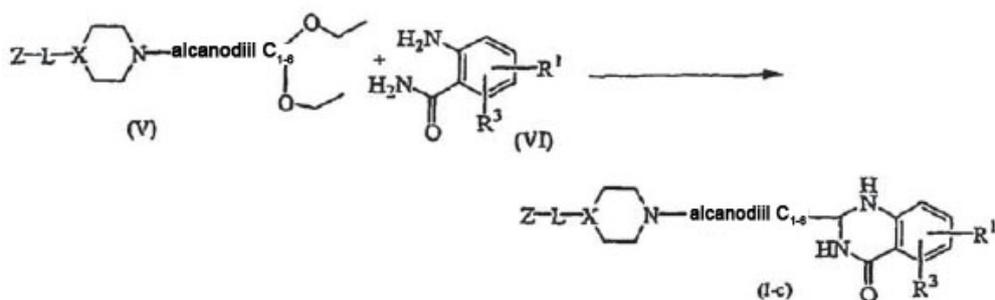
Los compuestos de fórmula (I), en la que $-N=Y-$ es $-NH-C(O)-$ y la segunda línea discontinua es un enlace, denominados compuestos de fórmula (I-a) en el presente documento, se pueden derivar de un intermedio de fórmula (II) ciclando este último siguiendo procedimientos de ciclación conocidos en la técnica.



Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en los que alkanodiamil C₁₋₆ es -CH₂-CH₂- y ---N---Y--- es -NH-C(O)- y la segunda línea discontinua es un enlace, denominados compuestos de fórmula (I-b) en el presente documento, se pueden preparar ciclando un intermedio de fórmula (III), con un intermedio de fórmula (IV) siguiendo procedimientos de ciclación conocidos en la técnica.



Los compuestos de fórmula (I), en los que -N=Y- es -NH-C(O)- y la segunda línea de puntos no es un enlace, denominados compuestos de fórmula (I-c) en el presente documento, se pueden derivar de una 2-aminobenzamida sustituida apropiada de fórmula (VI) ciclando esta última con un intermedio sustituido apropiado de fórmula (V). Dicha reacción de ciclación puede llevarse a cabo convenientemente agitando los reactivos conjuntamente en presencia de un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, propanol y similares. Se pueden usar para potenciar la velocidad de reacción temperatura algo elevada y la adición de una cantidad catalítica de un ácido fuerte apropiado, por ejemplo ácido clorhídrico y similares.



Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir unos en otros por medio de reacciones conocidas en la técnica o por medio de transformaciones de grupos funcionales. Algunas de tales transformaciones ya están descritas anteriormente. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos al ácido carboxílico o alcohol correspondiente; hidrólisis de amidas a los ácidos carboxílicos o aminas correspondientes; hidrólisis de los nitrilos a las amidas correspondientes; los grupos amino en imidazol o fenilo pueden reemplazarse por un hidrógeno por reacciones de diazotación conocidas en la técnica y por reemplazamiento subsiguiente del grupo diazo por hidrógeno; los alcoholes se pueden convertir en ésteres y éteres; las aminas primarias se pueden convertir en aminas secundarias o terciarias; los enlaces dobles se pueden hidrogenar por el enlace simple correspondiente; un radical de yodo en un grupo fenilo puede convertirse en un grupo éster por inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio adecuado.

La presente invención también comprende un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente para usar como una medicina.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades de inhibición de PARP como se puede ver a partir de la parte experimental a continuación.

El término "PARP" se usa en el presente documento para querer decir una proteína que tiene actividad de poli-ADP-ribosilación. Dentro del significado de este plazo, PARP abarca todas las proteínas codificadas por un gen de parp,

mutantes del mismo, y proteínas de corte alternativo. Adicionalmente, como se usa en el presente documento, el término "PARP" incluye análogos de PARP, homólogos y análogos de otros animales.

5 El término "PARP", incluye pero no se limita a PARP-1. Dentro del significado de este término pueden estar abarcados PARP-2, PARP-3, Vault-PARP (PARP-4), PARP-7 (TiPARP), PARP-8, PARP-9 (Bal), PARP-10, PARP-11, PARP-12, PARP-13, PARP-14, PARP-15, PARP-16, TANK-1, TANK-2 y TANK-3.

10 Los compuestos que inhiben tanto PARP-1 como tanquirasa 2 pueden tener propiedades ventajosas porque han potenciado las actividades de inhibición del crecimiento en las células cancerosas. La presente invención también contempla el uso de compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades y trastornos en un animal descrito en el presente documento, en el que dichos compuestos son compuestos de fórmula (I)



15 las formas *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde:

20 las líneas discontinuas representan enlaces opcionales;

X es >N-, >CH- o >CR²- en los que R² es aminocarbonilo;

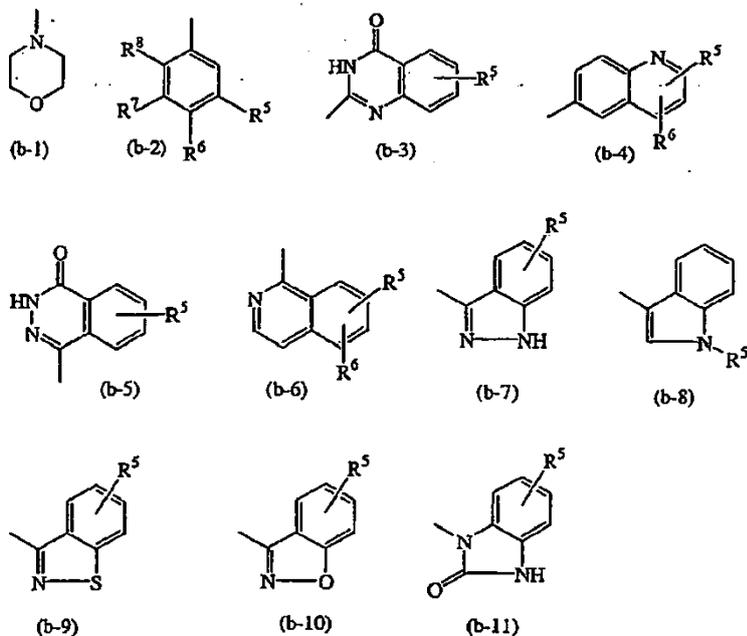
—N=Y— es -NH-C(O)- o -N=CR⁴-, en los que R⁴ es hidroxilo;

25 R¹ es hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, o alquiloxi C₁₋₆;

Z es un radical seleccionado de

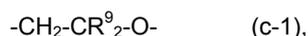
30

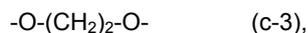


35

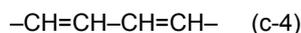
en los que cada R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, amino, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆; o

40 R⁷ y R⁸ tomados conjuntamente pueden formar un radical bivalente de fórmula





5 o



en las que cada R⁹ está seleccionado independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

10

L es un radical bivalente seleccionado de -C(O)-NH-, -C(O)-alcanodil C₁₋₆- o -C(O)-O-alcanodil C₁₋₆-.

L puede ser un enlace directo cuando X es >CR²- o cuando Z es un radical de fórmula (b-11).

15 En vista de sus propiedades de unión de PARP los compuestos de la presente invención pueden usarse como compuestos de referencia o como compuestos trazadores en el caso en el que uno de los átomos de la molécula pueda reemplazarse con, por ejemplo, un isótopo radiactivo.

20 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina en una mezcla íntima una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal de adición de bases o ácidos, como ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo tomar el vehículo una amplia variedad de formas dependiendo de su forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unidad deseada, preferentemente, para administración oral, rectal, percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales; tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se usan obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes para fomentar la solubilidad, por ejemplo. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente promotor de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones secundarias, no causando los aditivos un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse usando diversas vías, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un vertido puntual, como una pomada. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unidad para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones del presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluidos comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas soperas y similares, y segregados múltiples de las mismas.

50 Los compuestos de la presente invención pueden tratar o prevenir el daño tisular que resulta de daño o muerte celular debidos a necrosis o apoptosis; pueden mejorar el daño tisular neural o cardiovascular, incluyendo lo siguiente isquemia focal, infarto de miocardio, y daño por reperfusión; pueden tratar diversas enfermedades y afecciones causadas o exacerbadas por actividad de PARP; pueden prolongar o incrementar el periodo de vida o la capacidad proliferativa de células; pueden alterar la expresión génica de las células senescentes; pueden radiosensibilizar y/o quimiosintetizar células. En general, la inhibición de actividad de PARP ahorra a las células pérdida de energía, previniendo, en el caso de células neurales, la despolarización irreversible de las neuronas, y así, proporciona neuroprotección.

60 Por las razones precedentes, la presente invención se refiere adicionalmente a un método para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos identificados anteriormente en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de PARP, para tratar o prevenir un daño tisular que resulta de daño celular o de muerte celular debida necrosis o apoptosis, para llevar a cabo una actividad neuronal no mediada por toxicidad de NMDA, para tratar daño tisular neural resultante de isquemia y de daño por reperfusión, trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas; para prevenir o tratar la apoplejía vascular; para tratar o prevenir trastornos cardiovasculares; para tratar otras afecciones y/o trastornos tales como degeneración muscular relacionada con la edad, SIDA y otras enfermedades de senescencia inmunológica, inflamación, gota, artritis, aterosclerosis, caquexia, cáncer,

65

5 enfermedades degenerativas de músculo esquelético que implican senescencia replicativa, diabetes, traumatismo de la cabeza, trastornos intestinales inflamatorios (tales como colitis y enfermedad de Crohn), distrofia muscular, osteoartritis, osteoporosis, dolor crónico y/o agudo (tal como dolor neuropático), fallo renal, isquemia retiniana, choque séptico (tal como choque endotóxico) y envejecimiento de la piel, para prolongar el periodo de vida y la capacidad proliferativa de las células; para alterar la expresión génica de las células senescentes; quimiosensibilizar y/o radiosensibilizar células tumorales (hipóxicas). La presente invención se refiere también a tratar enfermedades y afecciones en un animal que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos identificados anteriormente.

10 En particular, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir o inhibir un trastorno neurológico en un animal que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos identificados anteriormente. El trastorno neurológico se selecciona del grupo constituido por neuropatía periférica causada por lesión física o estado morbooso, daño cerebral traumático, daño físico a la médula espinal, apoplejía asociada con daño cerebral, isquemia focal, isquemia global, daño por reperfusión, enfermedad desmielinizante y trastorno neurológico relacionado con neurodegeneración.

15 La presente invención también contempla el uso de compuestos de fórmula (I) para inhibir la actividad de PARP, para tratar, prevenir o inhibir el daño tisular que resulta de daño o muerte celular debidos a necrosis o apoptosis, para tratar, prevenir o inhibir un trastorno neurológico en un animal.

20 El término "prevenir la neurodegeneración" incluye la capacidad de prevenir la neurodegeneración en pacientes recién diagnosticados como que tienen una enfermedad neurodegenerativa, o como en riesgo de desarrollar una enfermedad degenerativa nueva y para prevenir la neurodegeneración adicional en pacientes quienes ya están sufriendo de o que tienen síntomas de una enfermedad neurodegenerativa.

25 El término "tratamiento" como se usa en el presente documento abarca cualquier tratamiento de una enfermedad y/o afección en un animal, en particular un ser humano e incluye: (i) prevenir la aparición de una enfermedad y/o afección en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad y/o afección pero que no ha sido aún diagnosticado como que la tiene; (ii) inhibir la enfermedad y/o afección, es decir, detener su desarrollo; (iii) aliviar la enfermedad y/o afección, es decir, causar regresión de la enfermedad y/o afección.

30 El término "radiosensibilizador", como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para incrementar la sensibilidad de las células a radiación ionizante y/o para promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con radiación ionizante. Las enfermedades que son tratables con radiación ionizante incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos y células cancerosas. El tratamiento de radiación ionizante de otras enfermedades no enumeradas en el presente documento también se contempla por la presente invención.

35 El término "quimiosensibilizador", como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente efectivas para incrementar la sensibilidad de las células a quimioterapia y/o para promover el tratamiento de enfermedades que se tratan con los productos quimioterapéuticos. Las enfermedades que son tratables con quimioterapia incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos y células cancerosas. El tratamiento de quimioterapia de otras enfermedades no enumeradas en el presente documento también se contempla por la presente invención.

40 Los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención son particularmente útiles para tratar o prevenir el daño tisular que resulta de muerte o daño celular debidos a necrosis o apoptosis.

45 Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes anticancerígenos", término que también abarca "agentes de crecimiento celular antitumorales" y "agentes anti-neoplásicos". Por ejemplo, los métodos de la invención son útiles para tratar cánceres y quimiosensibilizar y/o radiosensibilizar células tumorales en cánceres tales como tumores que producen ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cérvix, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de células T, cáncer endometrial, cáncer esofágico, sarcoma de Ewing, cáncer de vesícula, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (de células pequeñas y/o de células no pequeñas), efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer de ovario (de células germinales), cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pene, retinoblastoma, cáncer de piel, sarcoma de tejidos blandos, carcinomas de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, neoplasmas trofoblásticos, cáncer de útero, cáncer vaginal, cáncer de la vulva y tumor de Wilm.

60 Así los compuestos de la presente invención pueden usarse como "radiosensibilizador" y/o como "quimiosensibilizador".

Los radiosensibilizadores se conocen por incrementar la sensibilidad de las células cancerosas a los efectos tóxicos de radiación ionizante. Se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores en la bibliografía incluyendo: radiosensibilizadores celulares hipóxicos (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan oxígeno o que alternativamente se comportan como agentes

5 biorreductores en hipoxia; radiosensibilizadores de células no hipóxicos (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y de forma preferente se incorporan en el ADN de células cancerosas y por lo tanto promueven la rotura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o previenen los mecanismos normales de reparación de ADN; y se han propuesto como hipótesis diversos otros mecanismos de acción potenciales para radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedad.

10 Muchos protocolos de tratamiento de cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores en combinación con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores de rayos X activados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodeoxiuridina (BUdR), 5-yododeoxiuridina (IUdR),

15 bromodeoxicitidina, fluorodeoxiuridina (FUdR), hidroxiaurea, cisplatina y análogos y derivados terapéuticamente efectivos de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de cánceres emplea la luz visible como el activador de radiación del agente sensibilizante. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no están limitados a:

20 derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feorbordina-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc y análogos terapéuticamente efectivos y derivados de los mismos.

Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos diferentes, incluyendo pero no limitados a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células objetivo; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y oxígeno a las células objetivo; agentes quimioterapéuticos que actúan en el tumor con o radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente efectivos para tratar cáncer u otra enfermedad. Ejemplos de agentes terapéuticos

25 adicionales que se pueden usar en conjunción con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: 5-fluorouracilo, leucovorina, 5'-amino-5'-deoxitimidina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de hemáties, perfluorocarburos (por ejemplo, Fluosol 10 DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueantes de canales de calcio, pentoxifilina, compuestos antiangiogénesis, hidralazina y LBSO. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos que se pueden usar

30 junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: adriamicina, camptotecina, carboplatina, cisplatina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón (alfa, beta y gamma), interleucina 2, irinotecán, paclitaxel, topotecán y análogos terapéuticamente efectivos y derivados de los mismos.

Los quimiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos diferentes, incluyendo pero no limitados a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células objetivo; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes

40 y oxígeno y/o a las células objetivo; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente efectivos para tratar cáncer u otra enfermedad. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que se pueden usar junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: agentes de metilación, inhibidor de topoisomerasa y otros agentes quimioterapéuticos tales como cisplatina y bleomicina.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar para detectar o identificar las PARP y más en particular, el receptor PAR-1. Para ese propósito los compuestos de fórmula (I) pueden estar marcados. Dicha marca se puede

45 seleccionar del grupo constituido por un radioisótopo, marca de espín, marca antigénica, marca de enzima, grupo fluorescente o un grupo luminiscente.

Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados más adelante. En general se considera que una cantidad terapéuticamente eficaz sería desde 0,001 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal y en particular desde 0,005 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que

55 contienen de 0,05 a 500 mg y en particular, de 0,1 mg a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

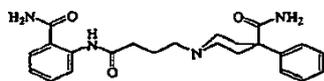
Parte experimental

60 En lo sucesivo, "DMC" se define como diclorometano, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "MeOH" se define como metanol, "MIK" se define como metilisobutilcetona, "MEK" se define como metiletilcetona, "TEA" se define como trietilamina y "THF" se define como tetrahidrofurano.

A. Preparación de compuestos intermedios

Ejemplo A1

5 Preparación del intermedio 1



10 Una mezcla de 2-[(4-cloro-1-oxobutil)amino]-benzamida (0,03 moles), 4-fenil-4-piperidinacarboxamida (0,03 moles) y TEA (0,1 mol) en acetonitrilo (150 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante toda una noche, después el disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo. La fase aceitosa se extrajo con triclorometano, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: triclorometano/MeOH 95/5). Las fracciones de producción se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 5 g (40,8 %) de intermedio 1.

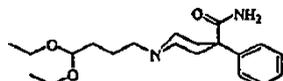
15

| | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| | |
| intermedio 2; Ej. [A1]; p.f. 144,2 °C | intermedio 3; Ej. [A1] |
| | |
| intermedio 4; Ej. [A1] | intermedio 5; Ej. [A1]; p.f. 210 °C |

Ejemplo A2

Preparación del intermedio 6

20

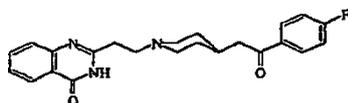


25 Una mezcla de 4-cloro-1,1-dietoxi-butano (0,05 mol), 4-fenil-4-piperidinacarboxamida (0,03 moles), carbonato de sodio (0,05 mol) y yoduro de potasio (c.s.) de 4-metil-2-pentanona (250 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante toda una noche, después la mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua y se separaron las fases. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando 9 g (86 %) del intermedio 6.

B. Preparación de los compuestos finales

30 Ejemplo B1

Preparación de compuesto 3

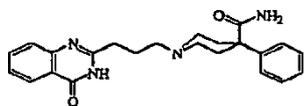


35

40 Una mezcla de 2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-benzamida (0,02 mol), 1-(4-fluorofenil)-2-(4-piperidinil)-etanona (0,02 mol) y bicarbonato de sodio (4 g) en 2-propanol (150 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante toda una noche, después la mezcla de reacción se filtró en caliente y el disolvente se evaporó. Se purificó el residuo dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: triclorometano/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó a partir de 2-propanol y el precipitado resultante se recogió, proporcionando los 2 g (25 %) de compuesto 3, punto de fusión 159,1 °C.

Ejemplo B2

Preparación de compuesto 4



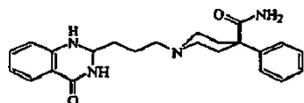
5

Una mezcla del intermedio 1 (0,012 mol) en hidróxido de sodio (60 ml) y etanol (100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 1,5 horas, después el disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo. La fase aceitosa se extrajo con triclorometano, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recrystalizó a partir de MIK/2-propanol, después el producto deseado se recogió y se secó proporcionando 2 g (41,7 %) de compuesto 4, punto de fusión 138,9 °C.

10

Ejemplo B3

Preparación de compuesto 5



15

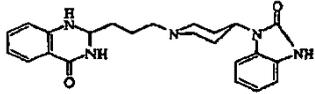
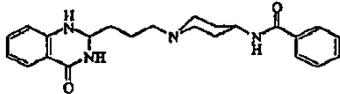
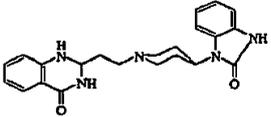
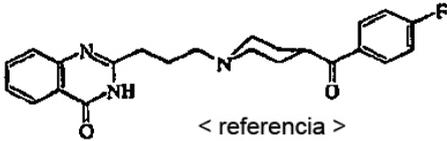
Una mezcla de 2-amino-benzamida (0,027 mol) e intermedio 6 (0,027 mol) en etanol (100 ml) se calentó y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico químicamente puro (3 ml). La mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante toda una noche, después el disolvente se evaporó y el agua y se añadió al residuo solución de NH₄OH concentrada. El precipitado resultante se filtró aparte y se disolvió en triclorometano, después se secó y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se recrystalizó a partir de MeOH, después el precipitado resultante se recogió y se secó, proporcionando 3 g (28 %) del compuesto 5, punto de fusión 216,1 °C.

20

25

La tabla F-1 enumera los compuestos que se han preparado según uno de los ejemplos anteriores.

| | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | |
| Nº de co. 1, documento EP 13612 | Nº de co. 3; Ej. [B1]; p.f. 159,1 °C |
| | |
| Nº de co. 4; Ej. [B2]; p.f. 138,9 °C | Nº de co. 5; Ej. [B3]; p.f. 216,1 °C |
| <referencia> | |
| Nº de co. 9; Ej. [B1]; p.f. 188,2 °C | Nº de co. 10; Ej. [B2]; p.f. 234,3 °C |
| | |
| Nº de co. 11; Ej. [B2] | Nº de co. 12; Ej. [B2]; p.f. > 300 °C |
| <referencia> | |
| Nº de co. 2; Ej. [B2]; p.f. 243 °C | Nº de co. 6; Ej. [B3]; p.f. 251°C |

| | |
|---|--|
|  |  |
| Nº de co. 7; Ej. [B3]; p.f. 239,8 °C | Nº de co. 8; Ej. [B3]; p.f. 194,4 °C |
|  |  |
| Nº de co. 13; Ej. [B3]; p.f. 232,9 °C | Nº de co. 14; Ej. [B2] < referencia > |

Ejemplo farmacológico

Ensayo de proximidad de centelleo (SPA) *in vitro* para actividad inhibitora de PARP-1

5 Los compuestos de la presente invención se probaron en un ensayo *in vitro* basado en la tecnología de SPA (de marca registrada de Amersham Pharmacia Biotech).

10 En principio, el ensayo depende de la tecnología de SPA bien establecida para la detección de poli(ADP-ribosil)ación de proteínas objetivo biotiniladas, es decir histonas. Esta ribosilación se induce usando enzima PARP-1 activada con ADN mellado y dinucleótido [³H]-nicotinamida adenina ([³H]-NAD⁺) como donante de ADP-ribosilo.

15 Como inductor de la actividad de la enzima PARP-1, se preparó ADN mellado. Para esto, se disolvieron 25 mg de ADN (proveedor: Sigma) en 25 ml de tampón de ADNasa (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, 0,5 mg/ml de seroalbúmina bovina (BSA); MgCl₂·6H₂O 5 mM y KCl 1 mM) a lo que se añadieron 50 µl de solución de ADNasa (1mg/ml en NaCl 0,15 M). Después de una incubación de 90 minutos a 37 °C, la reacción se terminó añadiendo 1,45 g de NaCl, seguida de una incubación adicional a 58 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y se dializó a 4° C durante 1,5 y 2 horas respectivamente contra 1,5 l de KCl 0,2 M y dos veces contra 1,5 l de KCl 0,01 M durante 1,5 y 2 horas respectivamente. La mezcla se alicuotó y se almacenó a -20 °C. Se biotinilaron histonas (1 mg/ml, tipo II-A, proveedor Sigma) usando el kit de biotinilación de Amersham y se almacenaron a -20 °C. Se hizo una solución madre de 100 mg/ml de perlas de SPA poli(viniltolueno) (PVT) (proveedor: Amersham) en PBS. Se hizo una solución madre de [³H]-NAD⁺ añadiendo 120 µl de [³H]-NAD⁺ (0,1 mCi/ml, proveedor: NEN) hasta 6 ml de tampón de incubación (Tris 50 mM/HCl, pH 8; DTT 0,2 mM; MgCl₂ 4 mM). Se hizo una solución de NAD⁺ 4 mM (proveedor: Roche) en tampón de incubación (a partir de una solución madre de 100 mM en agua almacenada a -20 °C). La enzima PARP-1 se produjo usando técnicas conocidas en la técnica, es decir, la clonación y expresión de la proteína empezando a partir de ADNc de hígado humano. La información que concierne a la secuencia de proteínas usada de la enzima PARP-1 que incluyendo las referencias bibliográficas se puede encontrar en la base de datos de Swiss-Prot con el número de acceso primario P09874. Las histonas biotiniladas y las perlas de PVT-SPA se mezclaron y se preincubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La enzima PARP-1 (la concentración fue dependiente de lote) se mezcló con el ADN mellado y la mezcla se preincubó durante 30 minutos a 4 °C. Se mezclaron partes iguales de esta solución de histonas/perlas de PVT-SPA y de solución de enzima PARP-1/ADN y se añadieron 75 µl de esta mezcla junto con 1 µl del compuesto en DMSO y 25 µl de [³H]-NAD⁺ por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Las concentraciones finales en la mezcla de incubación fueron 2 µg/ml para las histonas biotiniladas, 2 mg/ml para las perlas de PVT-SPA, 2 µg/ml para el ADN mellado y entre 5 y 10 µg/ml para la enzima PARP-1. Después de incubación de la mezcla durante 15 min. a temperatura ambiente, la reacción se terminó añadiendo 100 µl de NAD⁺ 4 mM en tampón de incubación (concentración final de 2 mM) y las placas se mezclaron.

20 Las perlas se dejaron sedimentar durante al menos 15 minutos y las placas se transfirieron a un TopCountNXT™ (Packard) para el recuento de centelleo, los valores se expresaron como cuentas por minuto (cpm). Para cada experimento, se realizaron en paralelo los controles (que contienen la enzima PARP-1 y DMSO sin compuesto), una incubación de blanco (que contiene DMSO pero no la enzima PARP-1 o el compuesto) y las muestras (que contienen enzima PARP-1 y compuesto disuelto en DMSO). Todos los compuestos probados se disolvieron y eventualmente se diluyeron adicionalmente en DMSO. En primer lugar, los compuestos se analizaron a una concentración de 10⁻⁵ M. Cuando los compuestos mostraron una actividad a 10⁻⁵ M, se hizo una curva dosis-respuesta en la que los compuestos se probaron a concentraciones entre 10⁻⁵M y 10⁻⁸M. En cada ensayo, el valor del blanco se sustrajo tanto del control como de los valores de muestra. La muestra de control representó actividad enzimática de PARP-1 máxima. Para cada muestra, la cantidad de cpm se expresó como un porcentaje del valor de cpm promedio de los controles. Cuando sea apropiado, los valores de CI₅₀ (concentración del fármaco, necesaria para reducir la actividad de la enzima PARP-1 al 50 % del control) se calcularon usando interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel al 50 %. En el presente documento los efectos de los compuestos de ensayo se expresan como pCI₅₀ (el valor logarítmico negativo de la CI₅₀). Como un compuesto de

referencia, se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida validando el ensayo de SPA. Los compuestos probados mostraron actividad inhibitora a la concentración de ensayo inicial de 10^{-5} M (véase Tabla-2).

Ensayo de filtración *in vitro* para actividad inhibitora de PARP-1

5 Los compuestos de la presente invención se probaron en un ensayo de filtración *in vitro* valorando la actividad de PARP-1 (activada en presencia de ADN mellado) por medio de su actividad de poli(ADPdp-ribosil)ación de histonas usando [32 P]-NAD como donante de ADP-ribosilo. Las histonas ribosiladas radiactivas se precipitaron por ácido tricloroacético (TCA) en placas de filtro de 96 pocillos y se midió el [32 P] incorporado usando un contador de centelleo.

10 Se hizo una mezcla de histonas (solución madre: 5 mg/ml en H₂O), NAD⁺ (solución madre: 100 mM en H₂O) y [32 P]-NAD⁺ en tampón de incubación (Tris 50 mM/HCl, pH 8; DTT 0,2 mM; MgCl₂ 4 mM). Se hizo también una mezcla de la enzima PARP-1 (5-10 µg/ml) y ADN mellado. El ADN mellado se preparó como se describe en el SPA *in vitro* para actividad inhibitora de PARP-1. Se añadieron setentaicinco µl de la mezcla de enzima PARP-1/ADN junto con 1 µl de compuesto en DMSO y 25 µl de mezcla de histonas-NAD⁺/[32 P]-NAD⁺ por pocillo de una placa de filtro de 96 pocillos (0,45 µm, proveedor Millipore). Las concentraciones finales en la mezcla de incubación fueron 2 µg/ml para las histonas, 0,1 mM para el NAD⁺, 200 µM (0,5 µCi) para el [32 P]-NAD⁺ y 2 µg/ml para el ADN mellado. Las placas se incubaron durante 15 min. a temperatura ambiente y la reacción se terminó por la adición de 10 µl de TCA al 100 % enfriado en hielo, seguida por la adición de 10 µl de solución de BSA enfriada en hielo (al 1 % en H₂O). La fracción proteica se dejó precipitar durante 10 minutos a 4 °C y las placas se filtraron a vacío. Las placas se lavaron subsiguientemente con, por cada pocillo, 1 ml de TCA enfriado en hielo al 10 %, 1 ml de TCA enfriado en hielo al 5 % y 1 ml de TCA al 5% a temperatura ambiente. Finalmente se añadieron 100 µl de solución de centelleo (Microscint 40, Packard) a cada pocillo y las placas se transfirieron a un TopCountNXT™ (proveedor: Packard) para el recuento de centelleo y los valores se expresaron como cuentas por minuto (cpm). Para cada experimento, se realizaron en paralelo los controles (que contienen la enzima PARP-1 y DMSO sin compuesto), una incubación de blanco (que contiene DMSO pero no la enzima PARP-1 ni el compuesto) y las muestras (que contienen enzima PARP-1 y compuesto disuelto en DMSO). Todos los compuestos probados se disolvieron y eventualmente se diluyeron adicionalmente en DMSO. En primer lugar, los compuestos se analizaron a una concentración de 10^{-5} M. Cuando los compuestos mostraron una actividad a 10^{-5} M, se hizo una curva dosis-respuesta en la que los compuestos se probaron a concentraciones entre 10^{-5} M y 10^{-8} M. En cada ensayo, el valor del blanco se sustrajo tanto del control como de los valores de muestra. La muestra de control representó actividad enzimática de PARP-1 máxima. Para cada muestra, la cantidad de cpm se expresó como un porcentaje del valor de cpm promedio de los controles. Cuando sea apropiado, los valores de CI₅₀ (concentración del fármaco, necesaria para reducir la actividad de la enzima PARP-1 al 50 % del control) se calcularon usando interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel al 50 %. En el presente documento los efectos de los compuestos de ensayo se expresan como pCI₅₀ (el valor logarítmico negativo de la CI₅₀). Como un compuesto de referencia, se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida validando el ensayo de filtración. Los compuestos probados mostraron actividad inhibitora a la concentración de ensayo inicial de 10^{-5} M (véase Tabla-2).

Ensayo de proximidad de centelleo (SPA) *in vitro* para actividad inhibitora de TANK-2

Los compuestos de la presente invención se probaron en un ensayo *in vitro* basado en tecnología de SPA con placas de Centelleo de Ni (de 96 ó 384 pocillos).

En principio, el ensayo reside en tecnología de SPA para la detección de auto-poli(ADP-ribosil)ación de proteína TANK-2 usando dinucleótido de [3 H]-nicotinamida adenina ([3 H]-NAD⁺) como donante de ADP-ribosilo.

50 Se hizo una solución madre de [3 H]-NAD⁺/NAD añadiendo 64,6 µl de [3 H]-NAD⁺ (0,1 mCi/ml, proveedor: Perkin Elmer) y 46,7 µl de reserva de NAD (10,7 mM, almacenada a -20 °C, proveedor Roche) a 1888,7 µl de tampón de ensayo (Tris 60 mM/HCl, pH 7,4; DTT 0,9 mM; MgCl₂ 6 mM). La enzima TANK-2 se produce como se describe en el documento EP1238063. Se añadieron por pocillo 60 µl de tampón de ensayo, junto con 1 µl del compuesto en DMSO, 20 µl de [3 H]-NAD⁺/NAD y 20 µl de enzima TANK-2 (6 µg/ml de concentración final) en una placa de centelleo revestida de Ni de 96 pocillos (Perkin Elmer). Después de incubación de la mezcla durante 120 min. a temperatura ambiente, la reacción se terminó añadiendo 60 µl de solución de parada (42,6 mg de NAD en 6 ml de H₂O). Las placas se recubrieron con un sellador de placa y se situaron en un TopCountNXT™ (Packard) para el recuento de centelleo. Los valores se expresaron como cuentas por minuto (cpm). Para cada experimento, se realizaron en paralelo los controles (que contienen la enzima TANK-2 y DMSO sin compuesto), una incubación de blanco (que contiene DMSO pero no la enzima TANK-2 ni el compuesto) y las muestras (que contienen enzima TANK-2 y compuesto disuelto en DMSO). Todos los compuestos probados se disolvieron y eventualmente se diluyeron adicionalmente en DMSO. En primer lugar, los compuestos se analizaron a una concentración de 10^{-5} M. Cuando los compuestos mostraron una actividad a 10^{-5} M, se hizo una curva dosis-respuesta en la que los compuestos se probaron a concentraciones entre 10^{-5} M y 10^{-8} M. En cada ensayo, el valor del blanco se sustrajo tanto del control como de los valores de muestra. La muestra de control representó actividad de enzima TANK-2 máxima. Para cada muestra, la cantidad de cpm se expresó como un porcentaje del valor de cpm promedio de los

5 controles. Cuando sea apropiado, los valores de CI_{50} (concentración del fármaco, necesaria para reducir la actividad de la enzima TANK-2 al 50 % del control) se calcularon usando interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel al 50 %. En el presente documento los efectos de los compuestos de ensayo se expresan como pCI_{50} (el valor logarítmico negativo de la CI_{50}). Como compuestos de referencia, se incluyeron 3-aminobenzamida y 4-amino-1,8-naftalimida validando el ensayo de SPA. En el presente documento el ensayo se describe usando placas de 96 pocillos. En el ensayo usando placas de 384 pocillos se usaron las mismas concentraciones finales y los volúmenes se adaptaron. Si los resultados de la placa de 96 pocillos estuvieron disponibles estos resultados se incorporaron en la Tabla 2, de lo contrario se mostraron los resultados del ensayo de la placa de 384 pocillos.

10

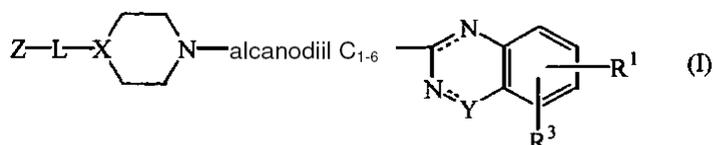
Tabla 2

| Nº de compuesto | pCI_{50} de PARP-1 de ensayo de filtro in vitro | pCI_{50} de PARP-1 de ensayo de SPA in vitro | pCI_{50} de TANK-2 de SPA in vitro |
|-----------------|---|--|--------------------------------------|
| 1 | | | <5 |
| 2 | 5,303 | 6,414 | <5 |
| 3 | 5,371 | 6,252 | 5,605 |
| 4 | 7,115 | 7,699 | <5 |
| 5 | 6,523 | 7,64 | <5 |
| 6 | 5,669 | 6,75 | 5,129 |
| 7 | 5,381 | 6,233 | >5 |
| 8 | 5,804 | 6,627 | <5 |
| 9 | 5,243 | 6,214 | <5 |
| 10 | 5 | 6,376 | 5,674 |
| 11 | 5,942 | 6,725 | <5 |
| 12 | 6,172 | 6,931 | <5 |
| 13 | 5,332 | 6,497 | 6,028 |
| 14 | 6,263 | 7,232 | <5 |

15 Los compuestos pueden evaluarse adicionalmente en un ensayo de quimio- y/o de radiosensibilización, un ensayo que mide inhibición de PARP-1 endógena en líneas celulares de cáncer y eventualmente en un ensayo de radiosensibilización in vivo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

las formas *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde:

10 las líneas discontinuas representan enlaces opcionales;

X es >N-, >CH- o >CR²- en los que R² es aminocarbonilo;

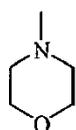
-N=Y- es -NH-C(O)- o -N=CR⁴-, en los que R⁴ es hidroxilo;

15

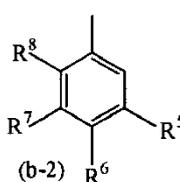
R¹ es hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, o alquiloxi C₁₋₆;

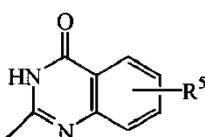
20 Z es un radical seleccionado de



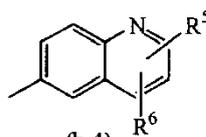
(b-1)



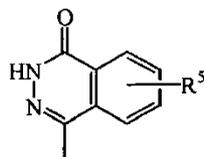
(b-2)



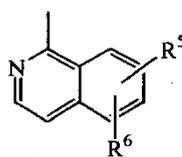
(b-3)



(b-4)



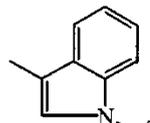
(b-5)



(b-6)

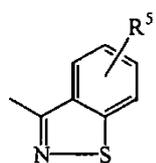


(b-7)

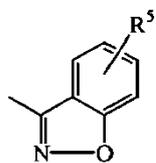


(b-8)

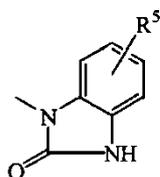
25



(b-9)



(b-10)



(b-11)

en los que cada R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, amino, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆; o

30

R⁷ y R⁸ tomados conjuntamente pueden formar un radical bivalente de la fórmula

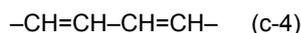
-CH₂-CR⁹₂-O- (c-1),

35 -(CH₂)₃-O- (c-2),

-O-(CH₂)₂-O- (c-3)

o

40



en las que cada R⁹ está seleccionado independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

5 L es un radical bivalente seleccionado de -C(O)-NH-, -C(O)-alcanodiil C₁₋₆- o -C(O)-O-alcanodiil C₁₋₆-; o

L puede ser un enlace directo cuando X es >CR²- o cuando Z es un radical de fórmula (b-11).

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

10

X es >CH- o >CR²- en los que R² es aminocarbonilo; R¹ es hidrógeno; R³ es hidrógeno;

Z es un radical de la fórmula (b-1), (b-2) o (b-11); cada R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está independientemente seleccionado de hidrógeno o halo; L es un radical bivalente seleccionado de -C(O)-NH- o -C(O)-alcanodiil C₁₋₆-; y L puede ser un

15

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el que:

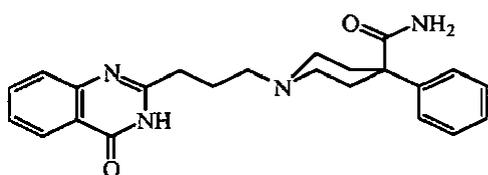
X es >CH- o >CR²- en los que R² es aminocarbonilo; R¹ es hidrógeno; R³ es hidrógeno;

20

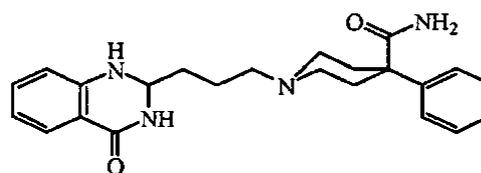
Z es un radical de la fórmula (b-1) o (b-2); cada R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno o halo; L es -C(O)-NH- y L puede ser un enlace directo cuando X es >CR²-.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 y 3 en el que el compuesto se selecciona a partir de

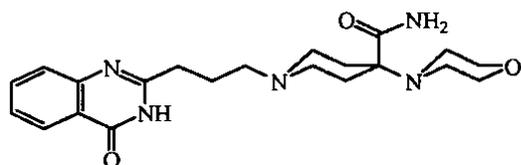
25



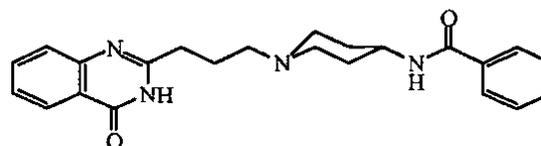
Compuesto 4



Compuesto 5



Compuesto 11



Compuesto 12

30

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso como medicina.

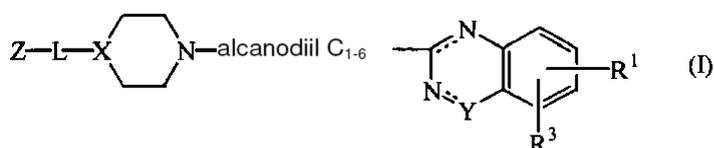
6. Una composición farmacéutica que comprende vehículos farmacéuticamente aceptables y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5.

35

7. Un método para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 6 en el que los vehículos farmacéuticamente aceptables y un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 están íntimamente mezclados.

8. Uso de un compuesto para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por PARP, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I)

40



las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras

de los mismos, en donde:

las líneas discontinuas representan enlaces opcionales;

5 X es >N-, >CH- o >CR²- en los que R² es aminocarbonilo;

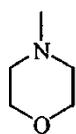
-N=Y- es -NH-C(O)- o -N=CR⁴-, en los que R⁴ es hidroxilo;

R¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

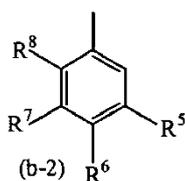
10

R³ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

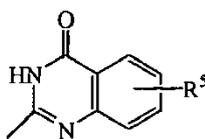
Z es un radical seleccionado de



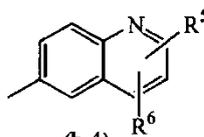
(b-1)



(b-2)

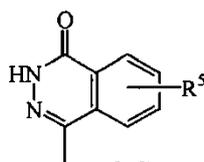


(b-3)

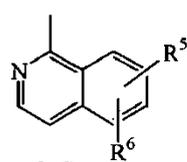


(b-4)

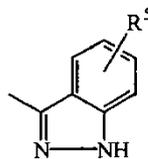
15



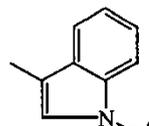
(b-5)



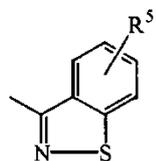
(b-6)



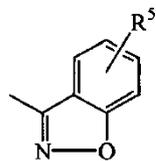
(b-7)



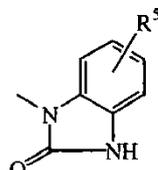
(b-8)



(b-9)



(b-10)



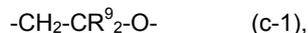
(b-11)

20

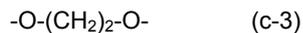
en los que cada R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, amino, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; o

R⁷ y R⁸ tomados conjuntamente pueden formar un radical bivalente de la fórmula

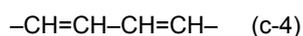
25



30



o



35

en las que cada R⁹ está seleccionado independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

L es un radical bivalente seleccionado de -C(O)-NH-, -C(O)-alcanodil C₁₋₆- o -C(O)-O-alcanodil C₁₋₆-; o

40

L puede ser un enlace directo cuando X es >CR²- o cuando Z es un radical de fórmula (b-11).

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 de un inhibidor de PARP de fórmula (I) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por PARP-1.

45

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 y 9 en el que el tratamiento implica quimiosensibilización.

11. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 y 9 en el que el tratamiento implica radiosensibilización.
12. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con un agente quimioterapéutico.