

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 771**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2005 E 05771970 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1763523**

54 Título: **Derivados de quinazolina como inhibidores de PARP**

30 Prioridad:

**30.06.2004 EP 04076885**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.07.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**KENNIS, LUDO EDMOND JOSEPHINE;  
MERTENS, JOSEPHUS CAROLUS;  
VAN DUN, JACOBUS ALPHONSUS JOSEPHUS;  
SOMERS, MARIA VICTORINA FRANCISCA y  
WOUTERS, WALTER BOUDEWIJN LEOPOLD**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 415 771 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 quinazolina 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 descritos. Además de ello, la presente invención proporciona métodos para usar los inhibidores de PARP descritos, por ejemplo, en 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 consiste en PARPs como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP y tankirasas (TANKs), por ejemplo: TANK-1, TANK-2 y TANK-3. La PARP se denomina también poli(adenosino-5'-difosfo-ribosa)polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa)sintetasa).

15

Las tankirasas (TANKs) fueron identificadas como componentes del complejo telómero humano. Se ha propuesto que tienen una función en el tránsito en la vesícula y pueden servir como pasarelas para proteínas involucradas en otros diversos procesos celulares. Los telómeros, que son esenciales para el mantenimiento y la estabilidad de los cromosomas, son mantenidos por la teloinerasa, una transcriptasa inversa especializada. Las TANKs son (ADP-ribosa) transferasas con algunas características de las proteínas señalizadoras y citoesqueléticas. Contienen el dominio de PARP, que cataliza la poli-ADP-ribosilación de proteínas de sustratos, el resto alfa estéril, que es compartido con ciertas moléculas señalizadoras y el dominio ANK, que contiene 24 homólogos repetidos de anquirina para la anquirina de las proteínas citoesqueléticas. El dominio ANK interacciona con una proteína telómera, factor 1 de unión repetida a telómeros (TRF-1). Por lo tanto, estas proteínas fueron denominadas ADP-ribosa polimerasa relacionadas con anquirina que interaccionan con TRF1 (TANKs).

20

25

Una de las funciones más específicas de la TANK es la ADP-ribosilación de TRF-1. La función telómera humana necesita dos proteínas de unión a DNA específicas para telómeros, TRF-1 y TRF-2. La TRF-2 protege algunos extremos de cromosomas y la TRF-1 regula la longitud del telómero. La ADP-ribosilación inhibe la capacidad de la TRF-1 para unirse a DNA telómero. Esta poli-ADP-ribosilación de TRF-1 libera TRF-1 de los telómeros, abriendo el complejo telómero y permite el acceso a telomerasa. Por lo tanto, la TANK funciona como un regulador positivo de la longitud del telómero, permitiendo el alargamiento de telómeros por la telomerasa.

30

35

La PARP-1 es una proteína nuclear principal de 116 kDa que consiste en tres dominios: el dominio de unión a DNA N-terminal que contiene dos dedos de zinc, el dominio de auto-modificación y el dominio catalítico C-terminal. Está presente en casi todos los eucariotas. La enzima sintetiza poli(ADP-ribosa), un polímero ramificado que consiste en más de 200 unidades de ADP-ribosa. Los aceptores de proteínas de poli(ADP-ribosa) están directa o indirectamente involucrados en el mantenimiento de la integridad del DNA. Incluyen histonas, topoisomerasas, DNA y RNA polimerasas, DNA ligasas y endonucleasas dependientes de  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$ . La proteína de PARP es expresada a un nivel elevado en muchos tejidos, lo más apreciablemente en el sistema inmune y células del corazón, cerebro y células de líneas germinales. Bajo condiciones fisiológicas normales, hay una actividad mínima de PARP. Sin embargo, el deterioro del DNA provoca una activación inmediata de PARP en hasta 500 veces.

40

45

Entre las muchas funciones atribuidas a la PARP, y especialmente a la PARP-1, está su función principal para facilitar la reparación de DNA mediante ADP-ribosilación y, por tanto, la coordinación de un cierto número de proteínas para reparar DNA. Como consecuencia de la activación de PARP, disminuyen significativamente los niveles de  $NAD^+$ . La activación extensiva de PARP conduce a un agotamiento grave de  $NAD^+$  en células que sufren un deterioro masivo de DNA. La semi-vida corta de la poli(ADP-ribosa), da lugar a una elevada velocidad de transformación. Una vez que se forma la poli(ADP-ribosa), es rápidamente degradada por la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARG) constitutivamente activa, junto con la fosfodiesterasa y (ADP-ribosa) proteína liasa. La PARP y la PARG forman un ciclo que convierte una gran cantidad de  $NAD^+$  en ADP-ribosa. En menos de una hora, la sobre-estimulación de PARP puede provocar una caída de  $NAD^+$  y ATP hasta menos de 20% del nivel normal. Esta situación es especialmente perjudicial durante una isquemia, cuando la ausencia de oxígeno ya ha comprometido considerablemente la producción de energía celular. La posterior producción de radicales libres durante la reperfusion se supone que es una causa principal del deterioro de tejidos. Parte de la caída de ATP, que es típica de muchos órganos durante la isquemia y reperfusion, podría estar asociada al agotamiento de  $NAD^+$  debido a la transformación de poli(ADP-ribosa). Por tanto, la inhibición de PARP o PARG se espera que mantenga el nivel de energía celular, potenciando así la supervivencia de tejidos isquémicos después del ataque.

50

55

60

La síntesis de poli(ADP-ribosa) está involucrada también en la expresión inducida de un cierto número de genes esenciales para una respuesta inflamatoria. Los inhibidores de PARP suprimen la producción de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) en macrófagos, selectina de tipo P y molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) en células endoteliales. Esta actividad sirve de apoyo a los fuertes efectos de anti-inflamación mostrados por los inhibidores de PARP. La inhibición de PARP es capaz también de reducir la necrosis evitando la translocación e infiltración de

65

neutrófilos a los tejidos lesionados.

La PARP es activada por fragmentos de DNA deteriorado y, una vez activada, cataliza la unión de hasta 100 unidades de ADP-ribosa a una diversidad de proteínas nucleares, que incluyen histonas y la propia PARP. Durante las tensiones celulares principales, la activación extensiva de PARP puede conducir fácilmente a un deterioro o muerte celular a través del agotamiento de las reservas de energía. Como son consumidas cuatro moléculas de ATP por cada molécula de  $\text{NAD}^+$  regenerada, la  $\text{NAD}^+$  es agotada por la activación masiva de PARP, en los esfuerzos para volver a sintetizar  $\text{NAD}^+$ , la ATP puede resultar también agotada.

Se ha descrito que la activación de PARP desempeña una función clave en la neurotoxicidad inducida por NMDA y NO. Esto se ha demostrado en cultivos corticales y en corte hipocampales en los que la prevención de la toxicidad está directamente correlacionada con la potencia de inhibición de PARP. La función potencial de los inhibidores de PARP para tratar enfermedades neurodegenerativas y traumas craneales ha sido por tanto reconocida incluso aunque el mecanismo de acción exacto todavía no ha sido dilucidado.

Análogamente, se ha demostrado que las inyecciones únicas de inhibidores de PARP redujo el tamaño del infarto provocado por la isquemia y la reperfusión del músculo cardíaco o esquelético en conejos. En estos estudios, una inyección única de 3-amino-benzamida (10 mg/kg), sola o un minuto antes de la oclusión o un minuto antes de la reperfusión, provocó reducciones similares en el tamaño del infarto en el corazón (32-42%) mientras que la 1,5-dihidroxiisoquinolina (1 mg/kg), otro inhibidor de PARP, redujo el tamaño del infarto en un grado comparable (38-48%). Estos resultados hacen que sea razonable suponer que los inhibidores de PARP podrían salvar un corazón previamente isquémico o una lesión por reperfusión de tejido muscular esquelético.

La activación de PARP puede ser usada también como una medida del deterioro que sigue a agresiones neurotóxicas que resultan de una exposición a cualquiera de los siguientes inductores como glutamato (a través de estimulación de receptores de NMDA), intermedios de oxígeno reactivos,  $\beta$ -proteína amiloide, N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) o su metabolito activo N-metil-4-fenilpiridina (MPP+) que participan en estados patológicos como apoplejía, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson. Otros estudios han continuado explorando la función de la activación de PARP en células de gránulos cerebelosos *in vitro* y en la neurotoxicidad de MPTP. La exposición neuronal excesiva al glutamato, que sirve como neurotransmisor predominante del sistema nervioso central y actúa sobre los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y otros receptores de subtipos, se produce lo más frecuentemente como consecuencia de una apoplejía u otros procesos neurodegenerativos. Las neuronas desprovistas de oxígeno liberan glutamato en grandes cantidades durante un ataque cerebral isquémico, como durante una apoplejía o ataque cardíaco. Esta liberación en exceso de glutamato provoca a su vez una sobre-estimulación excitotóxica de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), AMPA, kainato y MGR, que abre los canales de iones y permite un flujo iónico incontrolado (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$  en las células y  $\text{K}^+$  fuera de las células), conduciendo a la sobre-estimulación de las neuronas. Las neuronas sobre-estimuladas secretan más glutamato, creando un bucle de retroalimentación o efecto dominó que da lugar finalmente a un deterioro o muerte celular a través de la producción de proteasas, lipasas y radicales libres. La activación excesiva de receptores de glutamato ha estado implicada en diversas enfermedades y estados neurológicos que incluyen epilepsia, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad Huntington, esquizofrenia, dolor crónico, isquemia y pérdida neuronal posterior a hipoxia, hipoglicemia, isquemia, trauma y ataque nervioso. La exposición al glutamato y la estimulación han estado implicadas también en la base de trastornos compulsivos, particularmente la dependencia de drogas. La evidencia incluye descubrimientos en muchas especies de animales, así como en cultivos corticales cerebrales tratados con glutamato o NMDA, que los antagonistas de receptores de glutamato (es decir, compuestos que bloquean la unión del glutamato o la activación de su receptor) bloquean el deterioro neuronal a continuación de una apoplejía vascular. Los intentos de evitar la excitotoxicidad bloqueando NMDA, AMPA, kainato y receptores de MGR se ha demostrado que son difíciles porque cada receptor tiene múltiples sitios a los que se puede unir el glutamato y, por tanto, el descubrimiento de una mezcla eficaz de antagonistas o un antagonista universal para evitar la unión del glutamato a todos los receptores y permitir el ensayo de esta teoría ha sido difícil. Además de ello, muchas de las composiciones que son eficaces para bloquear los receptores pueden ser también tóxicas para animales. Como tal, no hay actualmente ningún tratamiento eficaz para las anomalías del glutamato.

La estimulación de receptores de NMDA por glutamato, por ejemplo, activa la enzima neuronal óxido nítrico sintasa (nNOS), conduciendo a la formación de óxido nítrico (NO), que media también en la neurotoxicidad. La neurotoxicidad de NMDA puede ser evitada mediante tratamiento con inhibidores de óxido nítrico sintasa (NOS) o a través de la interrupción genética dirigida a diana de NOS *in vitro*.

Otro uso para inhibidores de PARP es el tratamiento de lesiones de nervios periféricos y el síndrome de dolor patológico resultante conocido como dolor neuropático, como el inducido por una lesión de constricción crónica (CCI) del nervio ciático común en la que se produce una alteración trans-sináptica del asta de la médula espinal caracterizada por una hiper cromatosis de citoplasma y nucleoplasma (denominadas neuronas "oscuras").

Existe también una evidencia de que los inhibidores de PARP son útiles para tratar trastornos de inflamación intestinal, como la colitis. Específicamente, se indujo colitis en ratas mediante una administración intraluminal del

hapteno ácido trinitrobenzeno sulfónico en etanol al 50%. Las ratas tratadas recibieron 3-aminobenzamida, un inhibidor específico de la actividad de PARP. La inhibición de la actividad de PARP redujo la respuesta inflamatoria y restauró la morfología del estado energético del colon distal.

- 5 Otra evidencia sugiere que los inhibidores de PARP son útiles para tratar la artritis. Además, los inhibidores de PARP parece que son útiles para tratar la diabetes. Los inhibidores de PARP se ha mostrado que son útiles para tratar el choque endotóxico o choque séptico.

10 Los inhibidores de PARP han sido usados también para extender el período de vida y la capacidad proliferadora de células que incluyen el tratamiento de enfermedades como envejecimiento de la piel, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, osteoartritis, osteoporosis, distrofia muscular, enfermedades degenerativas del músculo esquelético que incluyen senescencia replicativa de generación muscular relacionada con la edad, senescencia inmune, SIDA y otra enfermedad de senescencia inmune; y para alterar la expresión génica de células senescentes.

- 15 Se ha conocido también que los inhibidores de PARP, como 3-amino-benzamida, afectan a la reparación global del DNA en respuesta, por ejemplo a peróxido de hidrógeno o radiación ionizante.

20 La función pivotal de la PARP en la reparación de roturas de cadenas de DNA está bien establecida especialmente cuando es directamente provocada por radiación ionizante, o indirectamente después de una reparación enzimática de lesiones de DNA inducidas por agentes metilantes, inhibidores de topoisomerasas I y otros agentes quimioterapéuticos como cisplatino y bleomicina. Una diversidad de estudios usando ratones "noqueados", modelos de inhibición trans-dominante (sobre-expresión del dominio de unión de DNA), inhibidores antisentido y de peso molecular pequeño, han demostrado la función de la PARP en la reparación y supervivencia de células después de la inducción del deterioro del DNA. La inhibición de la actividad enzimática de PARP debe conducir a una

25 sensibilidad mejorada de las células tumorales hacia los tratamientos de deterioro del DNA.

Los inhibidores de PARP se ha informado que son eficaces en células tumorales radio-sensibilizantes (hipóxicas) y eficaces para evitar que las células tumorales se recuperen del deterioro potencialmente letal y subletal del DNA después de una terapia de radiación, supuestamente por su capacidad para evitar que se vuelvan a unir las cadenas rotas de DNA y afectando a diversas trayectorias señalizadoras del deterioro de DNA.

30

Los inhibidores de PARP han sido usados para tratar el cáncer. Además, la patente de EE.UU. nº 5.177.075 expone diversas isoquinolinas usadas para aumentar los efectos letales de la radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos sobre células tumorales. Weltin et al., "Effect of 6(5 -fenantridone), an Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells" , Oncol. Res., 6:9, 399-403 (1994), exponen la inhibición de la actividad de PARP, la proliferación reducida de células tumorales y un efecto sinérgico considerable cuando las células tumorales son conjuntamente tratadas con un fármaco de alquilación.

35

Han sido publicados estudios del estado de la técnica por Li and Zhang en la publicación Drugs 2001, 4(7): 804-812, por Ame et al en Bioassays 2004,26: 882-883 y por Nguewa et al., en Progress in Biophysic & Molecular Biology 2005,88: 143-172. Se describen inhibidores PARP de quinazolinona en el documento WO 02/48117.

40

Continúa habiendo una necesidad de inhibidores de PARP eficaces y potentes y, más particularmente, inhibidores de PARP-1 que produzcan efectos secundarios mínimos. La presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para inhibir la actividad de PARP, para tratar cáncer y/o prevenir el deterioro celular, de tejidos y/o órganos que resulta de un deterioro o muerte celular debidos, por ejemplo, a necrosis o apoptosis. Los compuestos y composiciones de la presente invención son especialmente útiles para mejorar la eficacia de la quimioterapia y radioterapia en los que un efecto primario del tratamiento es que provoca un deterioro del DNA en las células dirigidas a diana.

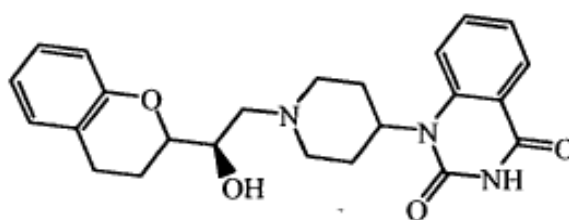
45

50

#### Técnica anterior de antecedente

El documento EP 1036073, publicado el 17 de junio de 1999, describe derivados de quinazolinodionas sustituidas. Los compuestos descritos tienen propiedades de relajación fúndica. Más en particular, se describe el compuesto 1 1-[1-[(2S)-2-[(2R)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-2-hidroxietyl]-4-piperidinil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (compuesto nº 9 de la presente solicitud.

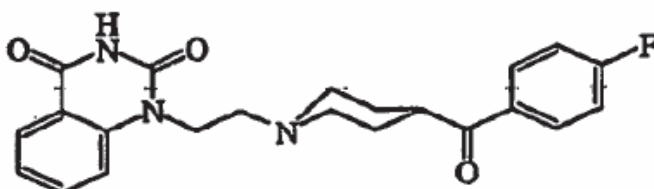
55



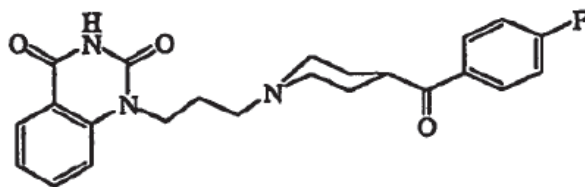
compuesto 9

5 El documento EP 13612 publicado el 11 de noviembre de 1983, describe derivados de piperidinilalquilquinazolinonas sustituidas. Los compuestos deseados son antagonistas de serotonina. Más en particular, se describen los compuestos 1-[2-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinil]etil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (compuesto nº 10 de la presente solicitud), 1-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinil]propil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (compuesto nº 11 de la presente solicitud), 3-[2-[4-(4-clorobenzoyl)-1-piperidinil]etil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (compuesto nº 12 de la presente solicitud), 3-[2-[4-(4-fluorofenil)hidroximetil]-1-piperidinil]etil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (compuesto nº 13 de la presente solicitud).

10

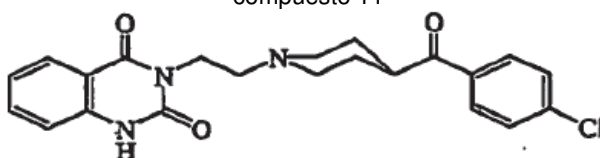


compuesto 10

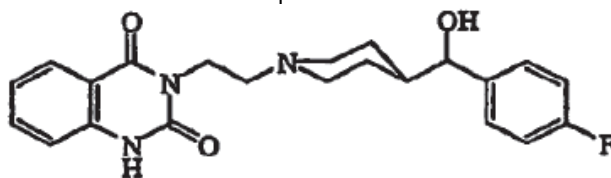


compuesto 11

15



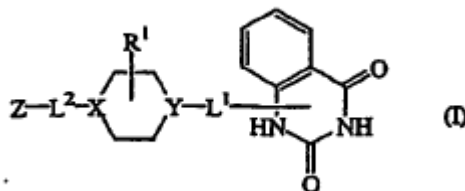
compuesto 12



compuesto 13

20 **Descripción de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



25 las formas de N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde:

cada X es independientemente  $\text{N}$  o  $\text{CH}$ ; y cuando X es  $\text{CH}$  entonces Y es  $\text{N}$ ;

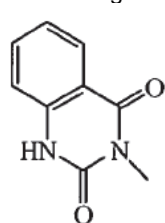
cada Y es independientemente  $\text{N}$  o  $\text{CH}$ ; excepto cuando X es  $\text{CH}$  entonces Y es  $\text{N}$ ;

L<sup>1</sup> es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre -alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

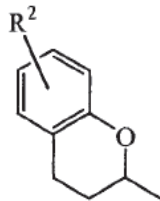
L<sup>2</sup> es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre carbonilo, alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, -(hidroxi)-alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alcanodiilo C<sub>1-6</sub> o -alcanodiilo C<sub>1-6</sub>-C(O)-;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o hidroxi;

5 Z es hidrógeno o un radical seleccionado entre



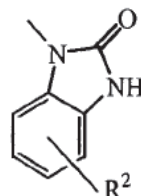
(a-1)



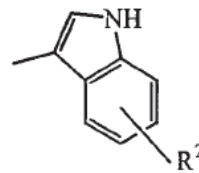
(a-2)



(a-3)



(a-4)



(a-5)

en que cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>;

con la condición de que el resto quinazolinodiona está unido al resto de la molécula en el resto -NH- en la posición 1, en cuyo caso el átomo de hidrógeno está sustituido; y con la condición de que no están incluidos 1-[1-[(2S)-2-[(2R)-

10 3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-il]-2-hidroxietil]-4-piperidinil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 1-[1-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-il)-2-hidroxietil]-4-piperidinil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodina (SS, RR), 1-[1-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-il)-2-hidroxietil]-4-piperidinil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (SR, RS), 1-[2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil]etil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona,

15 1-[3-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil]propil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 1-[4-{4-(2-clorofenil)piperazin-1-il}butil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 1-[4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]butil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 1-[4-(4-fenilpiperazin-1-il)butil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 2,4-dioxo-1-[4-[4-(3-indolil)piperidino]butil]-1,2,3,4-tetrahidroquinazolona e hidrocloreuro de 2,4-dioxo-1-[4-[4-(3-indolil)piperidino]butil]-1,2,3,4-tetrahidroquinazolona.

Siempre que Z es el sistema de anillos heterocíclicos que contiene un resto -CH<sub>2</sub>-, -CH= o -NH-, el sustituyente R<sup>2</sup> y/o el resto de la molécula, pueden estar unidos al átomo de carbono y/o nitrógeno, en cuyo caso uno o los dos átomos de hidrógeno están sustituidos.

En los compuestos de fórmula (I), el resto quinazolinodiona puede estar unido al resto de la molécula en los restos -NH- en la posición 1, en cuyo caso un átomo de hidrógeno está sustituido.

Siempre que Z es el sistema de anillos heterocíclicos que contiene un resto -CH<sub>2</sub>-, -CH= o -NH-, el sustituyente R<sup>2</sup> y/o el resto de la molécula, pueden estar unidos al átomo de carbono y/o nitrógeno, en cuyo caso uno o los dos átomos de hidrógeno están sustituidos.

En los compuestos de fórmula (I), el resto quinazolinodiona puede estar unido al resto de la molécula en los restos -NH- en la posición 1, en cuyo caso un átomo de hidrógeno está sustituido.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en sus formas tautómeras. Estas formas aunque no están explícitamente indicadas en la fórmula anterior, está previsto que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Un cierto número de términos usados en las definiciones que anteceden y con posterioridad se explican a continuación. Estos términos son usados a veces como tales o en términos compuestos.

Como se usa en las definiciones que anteceden y con posterioridad, halo es un término genérico para flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo C<sub>1-6</sub> define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, exilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, 4-metilpentilo y similares; alcanodiilo C<sub>1-6</sub> define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificadas bivalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo y sus isómeros ramificados, como, 2-metilpentanodiilo, 3-metilpentanodiilo, 2,2-dimetilbutanodiilo, 2,3-dimetilbutanodiilo y similares.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, como se mencionan con anterioridad está previsto que comprenda las formas de sales por adición de ácidos no tóxicos y bases no tóxicas terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden ser convertidos en sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos como ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares o ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

Los compuestos de fórmula (I) que tiene propiedades ácidas pueden ser convertidos en su sales por adición de

bases farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabaminas y sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

Las expresiones sales por adición de ácidos o bases comprende también los hidratos y las formas de adición en disolventes que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de estas formas son, por ejemplo, los hidratos, alcoholatos y similares.

La expresión "formas estereoquímicamente isómeras" de los compuestos de fórmula (I), como se usa con anterioridad, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). Salvo que se mencione o se indique otra cosa, la denominación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles que puede 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) en forma pura o en una mezcla de unos con otros está previsto que estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

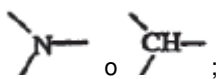
Las formas de N-óxidos de los compuestos de fórmula (I) está previsto que comprenda los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno son oxidados al denominado N-óxido, particularmente los N-óxidos en los que uno o más de los átomos de nitrógeno de piperidina o piperazina son N-oxidados.

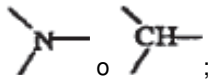
Siempre que se use con posterioridad, la expresión "compuesto de fórmula (I)" está previsto que incluya también las formas de N-óxidos, las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisómeras.

Los compuestos descritos en el documento EP 1036073 tienen propiedades de relajación fúndica. La 1-[1-[(2S)-2-[(2R)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]-2-hidroxietyl]-4-piperidinil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (compuesto nº 9 de la presente solicitud) ha sido descrita en el documento EP 1036073. Los compuestos en el documento EP 13612 son antagonistas de serotonina. Se describen 1-[2-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinil]etyl]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (compuesto nº 10 de la presente solicitud), 1-[3-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinil]propyl]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (compuesto nº 11 de la presente solicitud), 3-[2-[4-(4-clorobenzoyl)-1-piperidinil]etyl]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (compuesto nº 12 de la presente solicitud), 3-[2-[4-[(4-fluorofenil)hidroximetil]-1-piperidinil]etyl]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (compuesto nº 13 de la presente solicitud).

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

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

a) cada X es independientemente  ;

b) cada Y es independientemente  ;

c) L<sup>1</sup> es un enlace directo o en radical bivalente seleccionado entre -alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

d) L<sup>2</sup> es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre carbonilo, -alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, -(hidroxi)-alcanodiilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)-alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

e) R<sup>1</sup> es hidrógeno o hidroxil;

f) Z es hidrógeno o un radical seleccionado entre (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5);

g) cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Un segundo grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que se aplican una o más de las siguientes restricciones:


a) L<sup>2</sup> es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre -alcanodiilo C<sub>1-6</sub> o -C(O)-alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

b) Z es hidrógeno o un radical seleccionado entre (a-1), (a-4) o (a-5).

Un tercer grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

5

a) cada X es  ;

b) cada Y es  ;

10 c) L<sup>1</sup> es un enlace directo;





d) L<sup>2</sup> es un enlace directo;



e) R<sup>1</sup> es hidrógeno;

15

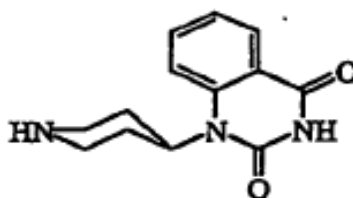
f) Z es hidrógeno;

Un grupo de compuestos preferidos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la cual cada X es

20 independientemente  , o  ; cada Y es independientemente  o  ; L<sup>1</sup> es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre -alcanodiilo C<sub>1-6</sub>-; L<sup>2</sup> es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre carbonilo o -alcanodiilo C<sub>1-6</sub>-; R<sup>1</sup> es hidrógeno o hidroxilo; Z es hidrógeno o un radical seleccionado entre (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5); y cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>.

25 Un grupo de compuestos más preferidos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que cada X es  ; cada Y es  ; L<sup>1</sup> es un enlace directo; L<sup>2</sup> es un enlace directo; R<sup>1</sup> es hidrógeno y Z es hidrógeno.


El compuesto más preferido es el compuesto nº 1.



30

Compuesto 1

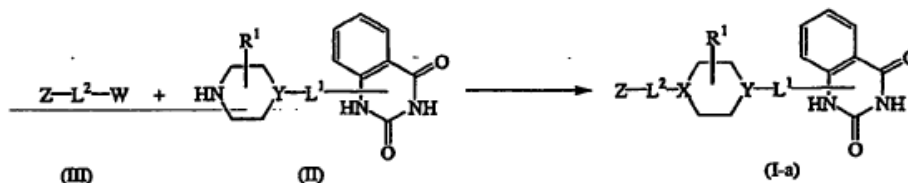
35 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados según los métodos generales descritos en los documentos EP 1036073 y EP 13612. Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y están disponibles en el comercio o pueden ser preparados según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Algunos métodos de preparación se describirán con posterioridad más en detalle. Otros métodos para obtener los compuestos finales de fórmula (I) se describen en los ejemplos.


40 Los compuestos de fórmula (I), en la que X es  , denominados en la presente memoria descriptiva compuestos de fórmula (I-a), pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (III), en la que W es un grupo lábil apropiado como, por ejemplo, halo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, o un radical sulfonilo como metilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, 2-metoxi-etanol, propanol, butanol y similares; un éter, por ejemplo, 4,4-dioxano, 1,1'-oxibispropano y similares; o una cetona, por ejemplo, 4-metil-2-pentanona, N,N-dimetilformamida, nitrobenzoceno y similares. La adición de una base apropiada como, por ejemplo, un carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, trietilamina o carbonato de sodio, puede ser utilizada para tomar el ácido que es liberado durante el transcurso de la reacción. Puede ser añadida una pequeña cantidad de un yoduro metálico apropiado, por ejemplo, yoduro de sodio



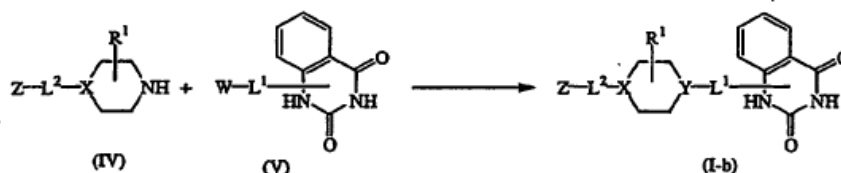
o potasio, para favorecer la reacción. La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que varía en el intervalo entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción y, si se desea, la reacción se puede llevar a cabo a una presión aumentada.

5



De una forma análoga, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es , denominados en la presente memoria descriptiva compuestos de fórmula (I-b), pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV), con un intermedio de fórmula (V) en la que W es como se describió anteriormente.

10



Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos también unos en otros a través de reacciones bien conocidas o transformaciones de grupos funcionales. Algunas de estas transformaciones ya han sido descritas con anterioridad. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos al correspondiente ácido carboxílico o alcohol; hidrólisis de amidas a los correspondientes ácidos carboxílicos o aminas; hidrólisis de nitrilos a las correspondientes amidas; los grupos aminos en imidazol o fenilo pueden ser sustituidos mediante un átomo de hidrógeno por medio de reacciones de diazotación conocidas en la técnica y una posterior sustitución del grupo diazo por hidrógeno; los alcoholes pueden ser convertidos en ésteres y éteres; las aminas primarias pueden ser convertidas en aminas secundarias o terciarias; los enlaces dobles pueden ser deshidrogenados al correspondiente enlace sencillo; un radical yodo en un grupo fenilo puede ser convertido en un grupo éster mediante inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio adecuado.

La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente para ser usado como una medicina.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades inhibitoras de PARP, como se puede observar a partir de la parte experimental con posterioridad.

El término "PARP" es usado en la presente memoria descriptiva para indicar una proteína que tiene actividad de poli-ADP-ribosilación. Dentro del significado de este término, PARP abarca todas las proteínas codificadas por un gen *parp*, sus mutantes y proteínas de cortes alternativos de la misma. Adicionalmente, como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "PARP" incluye análogos de PARP, homólogos y análogos de otros animales.

El término "PARP" incluye, pero sin limitación, PARP-1. Dentro del significado de este término pueden estar abarcadas 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.

Los compuestos que inhiben tanto PARP-1 como tanquirasa 2 pueden tener propiedades ventajosas en cuanto que tienen actividades aumentadas de inhibición del crecimiento en células cancerígenas.

La presente invención contempla también el uso de compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades y trastornos en un animal descritos en la presente memoria descriptiva, en donde dichos compuestos son compuestos de fórmula (I).

Considerando sus propiedades de unión a PARP, los compuestos de la presente invención pueden ser usados como compuestos de referencia o compuestos trazadores, en cuyo caso uno de los átomos de la molécula puede ser sustituido, por ejemplo, con un isotopo radioactivo.

50

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de base o sal por adición de ácidos, como el ingrediente activo, es combinada en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adaptar una diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente para una administración por vía oral, rectal, percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede ser usado cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas como suspensiones, jarabes, elixires; o vehículos sólidos como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes 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 unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso, obviamente son empleados dichos vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, El vehículo comprenderá habitualmente agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque pueden ser incluidos otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar la solubilidad. Pueden ser preparadas soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden ser preparadas también suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden ser empleados vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. En las composiciones adecuadas para una administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no provoquen un efecto perjudicial significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden ser administradas de diversas formas, por ejemplo, un parche transdermal, una aplicación local o un ungüento. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en una forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones presentes 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 estas formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluidos los comprimidos marcados o revestidos), capsulas, píldoras, envases para polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas de café, cucharadas para comprimidos y similares, y sus múltiples formas segregadas.

Los compuestos de la presente invención pueden tratar o prevenir el deterioro de tejidos que resulta de un deterioro o muerte celular debido a necrosis o apoptosis; pueden mejorar el deterioro de tejidos neural o cardiovascular, incluyendo la isquemia focal subsecuente, infarto de miocardio y herida de reperfusión; pueden tratar diversas enfermedades y estados provocados o exacerbados por la actividad de PARP; pueden prolongar o aumentar el período de vida o capacidad proliferadora de las células; pueden alterar la expresión génica de células senescentes; pueden radiosensibilizar y/o quimiosensibilizar células. Generalmente, la actividad de PARP libra a las células de la pérdida de energía, evitando, en el caso de las células neurales, una despolarización irreversible de las neuronas y, por tanto, proporciona una neuroprotección.

Por las razones que anteceden, la presente invención se refiere adicionalmente a un método para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos anteriormente identificados en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de PARP, para tratar o prevenir el deterioro de tejidos que resulta del deterioro o muerte celular debidos a necrosis o apoptosis, para efectuar una actividad neuronal no mediada por la toxicidad de NMDA, para efectuar una actividad neuronal mediada por la toxicidad de NMDA, para tratar el deterioro de tejidos neuronales que resulta de isquemia y herida de reperfusión, trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas; para prevenir o tratar apoplejía vascular; para tratar o prevenir trastornos cardiovasculares, para tratar otros estados y/o trastornos como degeneración muscular relacionada con la edad, SIDA y otras enfermedades senescentes inmunes, inflamación, gota, artritis, aterosclerosis, caquexia, cáncer, enfermedades degenerativas de músculos esqueléticos que incluyen senescencia replicativa, diabetes, trauma craneal, trastornos de inflamación intestinal (como colitis y enfermedad de Crohn), distrofia muscular, osteoartritis, osteoporosis, dolor crónico y/o agudo (como dolor neuropático), fallo renal, isquemia retinal, choque séptico (como choque endotóxico) y envejecimiento de la piel, para prolongar el período de vida y la capacidad proliferadora de células, para alterar la expresión génica de células senescentes; quimiosensibilizar y/o radiosensibilizar células tumorales (hipóxicas). La presente invención se refiere también a tratar enfermedades y estados en un animal que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos anteriormente identificados.

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 eficaz de los compuestos anteriormente identificados. El trastorno neurológico se selecciona entre el grupo que consiste en neuropatía periférica provocada por una lesión física o estado de enfermedad, lesión cerebral traumática, deterioro físico para la médula espinal, apoplejía asociada con deterioro cerebral, isquemia focal, isquemia global, herida de reperfusión, enfermedad desmielante y trastorno neurológico relacionado con neurodegeneración.

La presente invención contempla también el uso de compuestos de fórmula (I) para inhibir la actividad de PARP, para tratar, prevenir o inhibir el deterioro de tejidos que resulta del deterioro o muerte celular debidos a necrosis o

apoptosis, para tratar, prevenir o inhibir un trastorno neurológico en un animal.

La expresión "prevenir la neurodegeneración" incluye la capacidad para prevenir la neurodegeneración en pacientes recientemente diagnosticados por tener una enfermedad neurodegenerativa, o que están en riesgo de desarrollar una nueva enfermedad neurodegenerativa y para prevenir una neurodegeneración adicional en pacientes que ya están sufriendo o tienen síntomas de una enfermedad neurodegenerativa.

El término "tratamiento", como se usa en la presente memoria descriptiva, abarca cualquier tratamiento de una enfermedad y/o estado en un animal, particularmente un ser humano e incluye: (i) prevenir que se produzca una enfermedad y/o estado en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad y/o estado pero que todavía no se ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir la enfermedad y/o estado, es decir, detener su desarrollo; (iii) aliviar la enfermedad y/o estado, es decir, provocar una regresión de la enfermedad y/o estado.

El término "radiosensibilizador", como se usa en la presente memoria descriptiva, se define como una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para favorecer 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 por radiación ionizante de otras enfermedades no citadas en la presente memoria descriptiva está también contemplado por la presente invención.

El término "quimiosensibilizador" como se usa en la presente memoria descriptiva, se define como una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o favorecer el tratamiento de enfermedades que son tratables con productos quimioterapéuticos. Las enfermedades que son tratables con quimioterapia incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos y células cancerosas. El tratamiento por quimioterapia de otras enfermedades no citadas en la presente memoria descriptiva está contemplado también por la presente invención.

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

Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes anti-cancerígenos", término que abarca también "agentes anti-crecimiento de células tumorales" 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 como tumores productores de ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, cáncer de la corteza adrenal, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mamas, cáncer de útero, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, cáncer colorrectal, linfoma de células T cutáneas, cáncer endometrial, cáncer de esófago, cáncer de sarcoma de Ewing de la vesícula biliar, leucemia por tricoleucitos, 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 no pequeñas), efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, neuroblastoma, linfoma que no es de Hodgkin, osteosarcoma, cáncer de ovarios, cáncer de ovarios (células germinales), cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de uretra, 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 de vagina, cáncer de la vulva y tumor de Wilm.

Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser usados como "radio sensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

Los radiosensibilizadores se conoce que aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a los efectos tóxicos de la radiación ionizante. Han sido sugeridos en la bibliografía diversos mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores que incluyen: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que emulan el oxígeno o, alternativamente, se comportan como agentes bio-reductores bajo hipoxia; radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) que pueden ser análogos de bases de DNA y se incorporan preferentemente en el DNA de células cancerígenas y favorecen así la rotura inducida por radiación de moléculas de DNA y/o evitan los mecanismos normales de reparación de DNA; y han sido propuestos otros diversos mecanismos potenciales de acción para los radios sensibilizadores en el tratamiento de enfermedades.

Muchos protocolos de tratamiento de cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores conjuntamente con radiación de rayos X. Ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero sin limitación los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO 9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromo desoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR, hidroxurea, cisplatino y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de cánceres emplea luz visible como el activador de radiación del agente sensibilizador. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero sin limitación: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

5 Los radiosensibilizadores pueden ser administrados conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluidos, pero sin limitación, compuestos que favorecen la incorporación de los radiosensibilizadores a las células dianas; compuestos que controlan el flujo de componentes terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células dianas; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden ser usados conjuntamente con radiosensibilizadores incluyen, pero sin limitación: 5-fluorouracilo, leucovorina, 5'-amino-5'-desoxitimidina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de glóbulos rojos, perfluorocarburos (por ejemplo, Fluosol 10 DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueadores de canales de calcio, pentoxicilina, compuestos antiangiogénesis, hidralazina y LBSO. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos que pueden ser usados conjuntamente con los radiosensibilizadores incluyen, pero sin limitación: adriacina, camptotecina, garboplatino, cisplatino, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón (alfa, beta, gamma), interleucina 2, irinotecano, paclitaxel, topotecano y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos. Los quimiosensibilizadores pueden ser administrados conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos que incluyen, pero sin limitación: compuestos que favorecen la incorporación de los quimiosensibilizadores a las células dianas; compuestos que controlan el flujo de componentes terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células dianas; agentes quimioterapéuticos que pueden actuar sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar cáncer u otra enfermedad. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden ser usados conjuntamente con quimiosensibilizadores incluyen, pero sin limitación: agentes metilantes, inhibidores de topoisomerasa I y otros agentes quimioterapéuticos como cisplatino y bleomicina.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados también para detectar o identificar la PARP y, más en particular, el receptor de PARP-1. Para esta finalidad, los compuestos de fórmula (I) pueden ser marcados. Dicha marca puede ser seleccionada entre el grupo que consiste en un radioisótopo, marcador de espín, marcador de antígeno, grupo fluorescente marcador de enzimas o un grupo quimioluminiscente.

30 Los expertos en la técnica podrán determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de los ensayos presentados con posterioridad. En general, está contemplado que una cantidad eficaz sería de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal y, en particular, de 0,005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dicha sub-dosis pueden ser formuladas como formas de dosificaciones unitarias que contengan, por ejemplo, 0,005 a 500 mg y, en particular, 0,1 mg a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

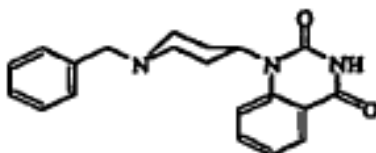
#### 40 **Parte experimental**

En lo que sigue, "DCM" se define como diclorometano, "DIPE" se define como éter diisopropílico, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "EtOH" se define como etanol, "MeOH" se define como metanol, "MEK" se define como metil-etil-cetona y "TEA" se define como trietilamina, "THF" se define como tetrahidrofurano.

#### 45 A. Preparación de los compuestos intermedios

##### Ejemplo A1

#### 50 Preparación de intermedio 1

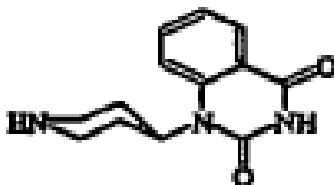


55 Una mezcla de 2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]-benzamida (0,03 moles) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,033 moles) en dimetilacetamida (25 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 5 horas, seguidamente se añadió más 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,003 moles) y la mezcla de reacción se agitó y se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla se vertió en agua (300 ml), seguidamente el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y con DIPE y se secó (para proporcionar 9,1 g - 91%). Seguidamente una parte se cristalizó en DMF y agua y finalmente el producto deseado se recogió, produciendo 0,8 g de intermedio 1, punto de fusión 233,5°C.

60

B. Preparación de los compuestos finalesEjemplo B1

## 5 Preparación de compuesto 1

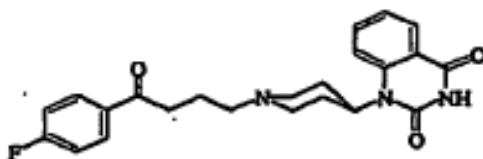


10 Una mezcla de intermedio 1 (0,15 moles) en THF (250 ml) y MeOH (250 ml) se hidrogenó en un aparato de Parr con Pd/C 10% (5 g) como catalizador. Después de la absorción de H<sub>2</sub> (1 equiv.), el catalizador se separó por filtración, para proporcionar un filtrado (I) y un precipitado restante sobre el filtro. Este precipitado se agitó en hidroxiacetona en ebullición y la mezcla se separó por filtración en caliente. Este filtrado se combinó con el filtrado (I) y la mezcla se evaporó. El residuo se agitó en agua, seguidamente se añadió NH<sub>4</sub>OH y la mezcla se agitó durante 1 hora con triclorometano. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 31 g (84%) de compuesto 1, punto de ebullición 253,7°C.

15

Ejemplo B2

## Preparación de compuesto 2



20 El compuesto 1 (0,038 moles) en 2-metoxi-etanol (150 ml) se agitó y se calentó hasta su disolución completa, seguidamente se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-1-butanona (0,019 moles) en 2-metoxietanol (10 ml) hasta su calentamiento (producción de precipitación). La mezcla de reacción se agitó y se llevó a reflujo durante 1,5 horas. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CHCl<sub>3</sub>/MeOH/ 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en 2-propanol y seguidamente el precipitado resultante se recogió y se secó, produciendo 2,3 g (29%) de compuesto 2, punto de fusión 195°C.

25

Ejemplo B3

30

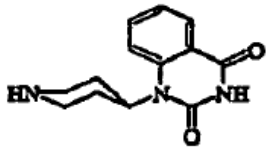
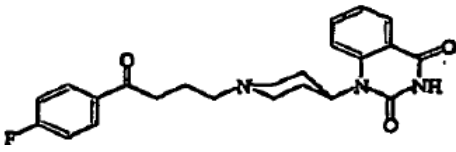
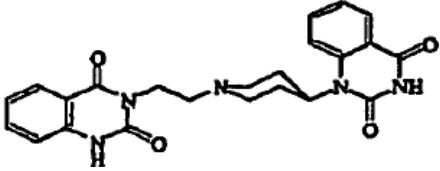
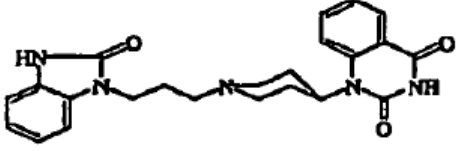
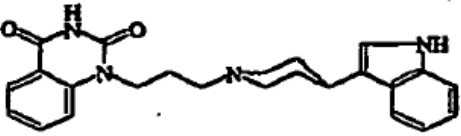
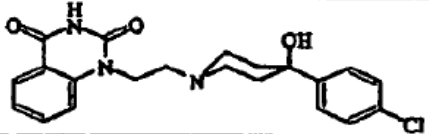
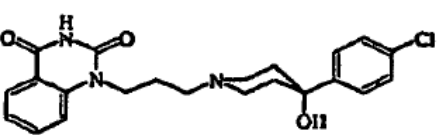
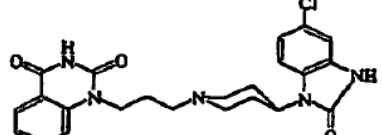
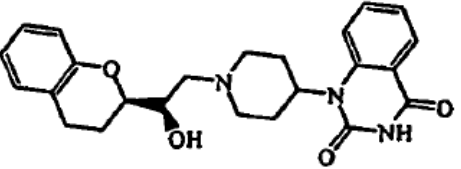
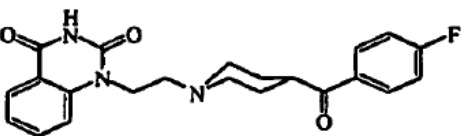
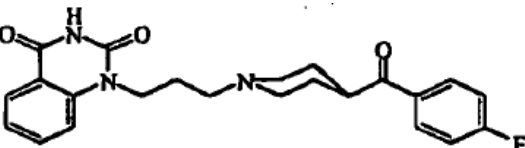
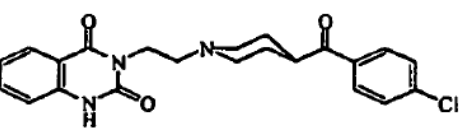
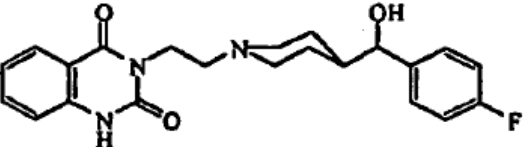
## Preparación de compuesto 3



35 Una mezcla de 1-(3-cloropropil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (0,015 moles), 3-(4-piperidinil)-1H-indol (0,015 moles) y carbonato de sodio (0,030 moles) en 4-metil-2-pentanona (150 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 24 horas, seguidamente la mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua. La capa orgánica separada se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en EtOH y el precipitado resultante se recogió, produciendo 2 g (33%) de compuesto 3, punto de fusión 216,8°C.

40

La tabla F-1 recoge los compuestos que se prepararon según uno de los ejemplos anteriores.

	
Comp. nº 1; Ej. [B1]; PF 253,7°C	Comp. nº 2; Ej. [B2]; PF 195°C
	
Comp. nº 4; Ej. [B1]; PF 266,6°C	Comp. nº 5; Ej. [B1]; PF 222,2°C
	
Comp. nº 3; Ej. [B3]; PF 216,8°C	HCL (1:1). H <sub>2</sub> O (1:1). Comp. nº 6; Ej. [B3]; PF 212,6°C
	
Comp. nº 7; Ej. [B3]; PF 186,3°C	HCL (1:1). H <sub>2</sub> O (2:1). C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O (1:1); Comp. nº 8; Ej. [B3]; PF > 260°C
	
Comp. nº 9; WO99/29687 ejemplo ilustrativo	Comp. nº 10; PF 219,7°C, EP 13612 ejemplo ilustrativo
	
Comp. nº 11; PF 192,9°C, EP 13612 ejemplo ilustrativo	Comp. nº 12; EP 13612 ejemplo ilustrativo
	
Comp. nº 13; EP 13612 ejemplo ilustrativo	

Ejemplo farmacológico

5

Ensayo de proximidad por centelleo *in vitro* (SPA) para la actividad inhibidora de PARP-1

Los compuestos de la presente invención fueron ensayados en un ensayo *in vitro* basado en la tecnología SPA (propiedad de la entidad Amersham Pharmacia Biotech).

10

En principio, el ensayo se basa en la tecnología SPA bien establecida para la detección de la poli(ADP-ribosilación) de proteínas biotiniladas, es decir, histonas. Esta ribosilación es inducida usando enzima de PARP-1 activada con DNA trofeado y [<sup>3</sup>H]-nicotinamida-adenina-dinucleótido ([<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup>) como donante de ADP-ribosilo.

5 Como inductor de la actividad enzimática de PARP-1, se preparó DNA interrumpido. Para esto, se disolvieron 25 mg de DNA (proveedor: Sigma) en 25 ml de tampón de DNAsa (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4; 0,5 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA); MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 5 mM y KCl 1 mM) a lo que se añadieron 50 µl de solución de DNAsa (1 mg/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, seguido de una incubación adicional a 58°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y se dializó a 4°C durante, respectivamente, 1,5 y 2 horas frente a 1,5 l de KCl 0,2 M y dos veces frente a 1,5 l de KCl 0,01 M durante 1,5 y 2 h, respectivamente. La mezcla se dividió en partes alícuotas y se almacenó a -20°C. Las histonas (1 mg/ml, tipo II-A, proveedor: Sigma) fueron biotiniladas usando el estuche de ensayo de Biotinilación de la entidad Amersham y se almacenaron en partes alícuotas a -20°C. Se preparó una solución madre de 100 mg/ml de gránulos de SPA poli(vinil-tolueno) (PVT) (proveedor: Amersham) en PBS. Se preparó una solución madre de [<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup> añadiendo 120 µl de [<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup> (0,1 mCi/ml, proveedor: NEN) a 6 ml de tampón de incubación (Tris/HCl 50 mM, pH 8; DTT 0,2 mM; MgCl<sub>2</sub> 4 mM). Se preparó una solución de NAD<sup>+</sup> 4 mM (proveedor: Roche) en tampón de incubación (a partir de una solución madre 100 mM en agua almacenada a -20°C). La enzima de PARP-1 se produjo usando técnicas conocidas en el estado de la técnica, es decir, mediante clonación y expresión de la proteína partiendo de cDNA de hígado humano. La información relativa a la secuencia de proteínas usada de la enzima de PARP-1 que incluye referencias de la bibliografía se puede encontrar en la base de datos Swiss-Prot bajo el número de acceso primario P09874. Las histonas biotiniladas y los gránulos de PVT-SPA se mezclaron y se pre-incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se mezcló enzima de PARP-1 (la concentración era dependiente del lote) con el DNA interrumpido y la mezcla se pre-incubó durante 30 minutos a 4°C. Se mezclaron partes iguales de esta solución de histonas/gránulos de PVT-SPA y solución de enzima de PARP-1/DNA y se añadieron 75 µl de esta mezcla junto con 1 µl de compuesto en DMSO y 25 µl de [<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup> por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La concentración final en la mezcla de incubación fue de 2 µg/ml para las histonas biotiniladas, 2 µg/ml para los gránulos de PVT-SPA, 2 µg/ml para el DNA interrumpido y entre 5-10 µg/ml para la enzima de PARP-1. Después de una incubación de la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente, la reacción se terminó añadiendo 100 µl de NAD<sup>+</sup> 4 mM en tampón de incubación (concentración final 2 mM) y las placas se mezclaron.

Los gránulos se dejaron sedimentar durante al menos 15 minutos y las placas se transfirieron a un dispositivo TopCountNXT® (Packard) para un recuento por centelleo, siendo expresados los valores como recuentos por minuto (cpm). Para cada experimento, se realizaron en paralelo testigos (que contenían enzima de PARP-1 y DMSO sin compuesto), una incubación en blanco (que contenía DMSO pero no enzima de PARP ni compuesto) y muestras (que contenían enzima de PARP-1 y compuesto disuelto en DMSO). Todos los compuestos ensayados fueron disueltos y finalmente diluidos de forma adicional en DMSO. En primer lugar, los compuestos fueron ensayados a una concentración de 10<sup>-5</sup> M. Cuando los compuestos mostraron actividad a 10<sup>-5</sup> M, se hizo una curva de respuesta a la dosis en la que los compuestos fueron ensayados a concentraciones entre 10<sup>-5</sup> M y 10<sup>-8</sup> M. En cada caso, el valor en blanco fue sustraído de los valores tanto del testigo como de la muestra. La muestra testigo representaba una actividad máxima de enzima de PARP-1. Para cada muestra, la cantidad de cpm fue expresada como un porcentaje del valor medio de cpm de los compuestos. Cuando fue apropiado, se contabilizaron los valores de IC<sub>50</sub> (concentración de fármaco necesaria para reducir la actividad de enzima de PARP-1 hasta un 50% del testigo) usando una interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel de 50%. En este caso, los efectos de los compuestos del ensayo se expresan como pIC<sub>50</sub> (el valor logarítmico negativo del valor de IC<sub>50</sub>). Como un compuesto de referencia, se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida para validar el ensayo SPA. Los compuestos ensayados mostraron actividad inhibitoria a la concentración inicial de ensayo de 10<sup>-5</sup> M (véase la Tabla 2).

#### Ensayo de filtración *in vitro* para la actividad inhibitoria de PARP-1

Los compuestos de la presente invención fueron ensayados en un ensayo de filtración *in vitro* que valoraba la actividad de PARP-1 (provocada en presencia de DNA interrumpido) por medio de su actividad de poli(ADP-ribosil)ación de histona usando [<sup>32</sup>P]-NAD como donante de ADP-ribosilo. Las histonas ribosiladas radioactivas fueron precipitadas por medio de ácido tricloroacético (TCA) en placas de filtración de 96 pocillos y el [<sup>32</sup>P] incorporado se midió usando un contador de centelleo.

Se preparó una mezcla de histonas (solución madre: 5 mg/ml en H<sub>2</sub>O), NAD<sup>+</sup> (solución madre: 100 mM en H<sub>2</sub>O) y [<sup>32</sup>P]-NAD<sup>+</sup> en tampón de incubación (Tris/HCl 50 mM, pH 8; DTT 0,2 mM; MgCl<sub>2</sub> 4 mM). Se preparó también una mezcla de la enzima de PARP-1 (5-10 µg/ml) y DNA interrumpido. El DNA interrumpido se reparó como se escribió en el SPA *in vitro* para la actividad inhibitoria de PARP-1. SE añadieron 75 µl de la mezcla de enzima de PARP-1/DNA conjuntamente con 1 µl del compuesto en DMSO y 25 µl de mezcla de histonas- NAD<sup>+</sup>/[<sup>32</sup>P]-NAD<sup>+</sup> por pocillo de una placa de filtración de 96 pocillos (0,45 µm, proveedor Millipore). Las concentraciones finales en la mezcla de incubación fueron de 2 µg/ml para las histonas, 0,1 mM para la NAD<sup>+</sup>, 200 µM (0,5 µC) para la [<sup>32</sup>P]-NAD<sup>+</sup> y 2 µg/ml para el DNA interrumpido. Las placas fueron incubadas durante 15 minutos a temperatura ambiente y la reacción fue terminada mediante la adición de 10 µl de TCA al 100% enfriado con hielo seguido de la adición de 10 µl de solución de BSA enfriada con hielo (1% en H<sub>2</sub>O). La fracción de proteínas se dejó precipitar durante 10 minutos a 4°C y las

placas fueron filtradas a vacío. Las placas posteriormente se lavaron, para cada pocillo, con 1 ml de TEA enfriado con hielo al 10%, 1 ml de TEA enfriado con 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 dispositivo TopCountNXT® (proveedor: , Packard) para un recuento por centelleo y los valores se expresaron como recuentos por minuto (CPM). Para cada experimento, se realizaron en paralelo testigos (que contenían enzima de PARP-1 y DMSO sin compuesto, una incubación en blanco (que contenía DMSO pero no enzima de PARP-1 ni compuesto) y muestras (que contenían enzima de PARP-1 y compuesto disuelto en DMSO). Todos los compuestos se ensayaron y disolvieron y finalmente se diluyeron adicionalmente en DMSO. En primer lugar, los compuestos fueron ensayados a una concentración de  $10^{-5}$  M. Cuando los compuestos mostraron actividad a  $10^{-5}$  M, se hizo una curva de respuesta a la dosis en la que los compuestos fueron ensayados a concentraciones entre  $10^{-5}$  M y  $10^{-8}$  M. En cada ensayo, el valor en blanco fue sustraído de los valores tanto testigos como de las muestras. La muestra testigo representaba la actividad máxima de enzima de PARP-1. Para cada muestra, la cantidad de cpm fue expresada como el porcentaje del valor medio de cpm de los testigos. Cuando fue apropiado, se contabilizaron los valores de IC<sub>50</sub> (concentración del fármaco necesaria para reducir la actividad de enzima de PARP-1 hasta un 50% del testigo) usando una interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel de 50%. En este caso, los efectos de los compuestos del ensayo se expresan como pIC<sub>50</sub> (el valor logarítmico negativo del valor de IC<sub>50</sub>). Como un compuesto de referencia se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida para validar el ensayo de filtración. Los compuestos ensayados mostraron actividad inhibitoria a la concentración inicial del ensayo de  $10^{-5}$  M (véase la Tabla 2).

#### Ensayo de proximidad por centelleo (SPA) *in vitro* para la actividad inhibitoria de TANK-2

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

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

Se preparó una solución madre de [<sup>3</sup>H]- NAD<sup>+</sup>/NAD añadiendo 64,6 µl de [<sup>3</sup>H]- NAD<sup>+</sup> (0,1 mCi/ml, proveedor: Perkin

Elmer) y 46,7 µl de solución madre (10,7 mM, almacenada a -20°C, proveedor Roche) a 18888,7 µl de tampón del ensayo (Tris/HCl 60 mM, pH 7,4; DTT 0,9 mM; MgCl<sub>2</sub> 6 mM). La enzima TANK-2 se produjo como se describe en el documento EP 1238063. Se añadieron 60 µl de tampón del ensayo, junto con 1 µl de compuesto en DMSO, 20 µl de [<sup>3</sup>H]- NAD<sup>+</sup>/NAD y 20 µl de enzima TANK-2 (concentración final 6 µg/ml) por pocillo en una placa rápida revestida con Ni de 96 pocillos (Perkin

Elmer). Después de incubar la mezcla durante 120 minutos a temperatura ambiente, la reacción fue terminada añadiendo 60 µl de solución de detención (42,6 mg de NAD en 6 ml de H<sub>2</sub>O). Las placas fueron tapadas con un sellador de placas y colocadas en un dispositivo TopCountNXT® (Packard) para un recuento por centelleo. Los valores se expresaron como recuentos por minuto (cpm). Para cada experimento, se realizaron en paralelo testigos (que contenían enzima TANK-2 y DMSO sin compuesto), una incubación en blanco (que contenía DMSO pero no enzima TANK-2 ni compuesto) y muestras que contenían enzima TANK-2 y compuesto disuelto en DMSO). Todos los compuestos ensayados se disolvieron y finalmente se diluyeron adicionalmente en DMSO. En primer lugar, los compuestos fueron ensayados a una concentración de  $10^{-5}$  M. Cuando los compuestos mostraron actividad a  $10^{-5}$  M, se hizo una curva de respuesta a la dosis en la que los compuestos fueron ensayados a concentraciones entre  $10^{-5}$  M y  $10^{-8}$  M. En cada ensayo se sustrajo el valor en blanco de los valores tanto testigo como de las muestras. La muestra testigo representaba la actividad máxima de enzima TANK-2. Para cada muestra, la cantidad de cpm se expresó como el porcentaje del valor medio de cpm de los compuestos. Cuando fue apropiado, se contabilizaron los valores de iC<sub>50</sub> (concentración del fármaco necesaria para reducir la actividad de la enzima TANK-2 a un 50% del testigo) usando una interpolación lineal entre puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel de 50%. En este caso, los efectos del ensayo se expresan como pIC<sub>50</sub> (el valor logarítmico negativo del valor de IC<sub>50</sub>). Como compuestos de referencia, se incluyeron 3-aminobenzamida y 4-amino-1,8-naftalimida para validar el ensayo SPA. En este caso, el ensayo se describió usando placas de 96 pocillos. En el ensayo usando placas de 384 pocillos, se usaron las mismas concentraciones finales y se adaptaron los volúmenes. Si estaban disponibles los resultados de placas de 96 pocillos, estos resultados fueron incorporados en la Tabla 2, de lo contrario, se mostraron los resultados del ensayo de placas de 384 pocillos.

Tabla 2

Comp n°	Ensayo de filtración <i>in vitro</i> PARP-1 pIC <sub>50</sub>	Ensayo SPA <i>in vitro</i> PARP-1 pIC <sub>50</sub>	Ensayo SPA <i>in vitro</i> TANK-2 pIC <sub>50</sub>
1	6,333	6,691	<5
2	5,804	6,59	<5



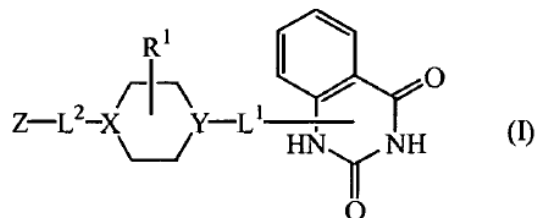
ES 2 415 771 T3

3	5,988	6,867	<5
4	5,642	6,257	5,158
5	5,759	6,458	5,121
6	5,877	6,778	5,86
7	5,49	6,535	<5
8	5,792	6,848	5,247
9	5,661	6,445	<5
10	5,745	6,658	5,143
11	5,566	6,655	<5

Los compuestos pueden ser adicionalmente evaluados en un ensayo celular de quimio- y/o radio-sensibilización, un ensayo que mida la inhibición de la actividad de PARP-1 endógena en líneas celulares cancerígenas y finalmente en un ensayo de radiosensibilización *in vivo*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 las formas de N-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables o sus formas estereoquímicamente isómeras, en donde:

cada X es independientemente , o ; y cuando X es entonces Y es ;

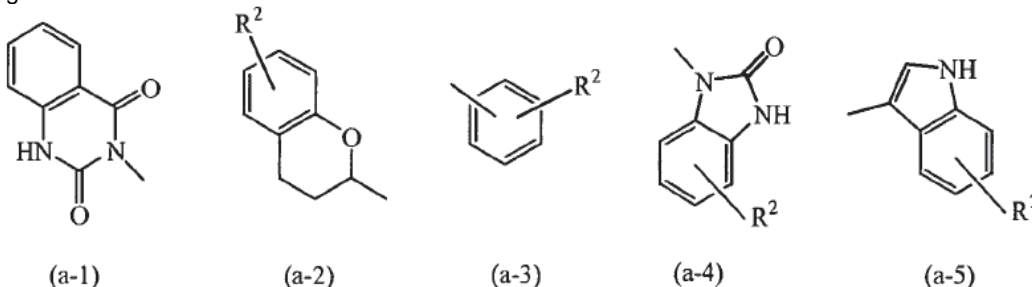
10 cada Y es independientemente , o ; excepto cuando X es entonces Y es ;

L<sup>1</sup> es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre -alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

15 L<sup>2</sup> es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre carbonilo, alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, -(hidroxi)-alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alcanodiilo C<sub>1-6</sub> o -alcanodiilo C<sub>1-6</sub>-C(O)-;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o hidroxilo;

Z es hidrógeno o un radical seleccionado entre





20 en que cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>; con la condición de que el resto quinazolinodiona está unido al resto de la molécula en el resto -NH- en la posición 1, en cuyo caso el átomo de hidrógeno está sustituido; y con la condición de que no están incluidos 1-[1-[(2S)-2-[(2R)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-il]-2-hidroxietil]-4-piperidinil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 1-[1-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-il)-2-hidroxietil]-4-piperidinil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (SS, RR), 1-[1-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-il)-2-hidroxietil]-4-piperidinil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (SR, RS), 1-[2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil]etil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 1-[3-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil]propil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 1-[4-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]butil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 1-[4-[4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]butil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 1-[4-[4-fenilpiperazin-1-il]butil]-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona, 2,4-dioxo-1-[4-[4-(3-indolil)piperidino]butil]-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina e hidrocloreuro de 2,4-dioxo-1-[4-[4-(3-indolil)piperidino]butil]-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina.

35 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que L<sup>2</sup> es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre carbonilo o -alcanodiilo C<sub>1-6</sub>.

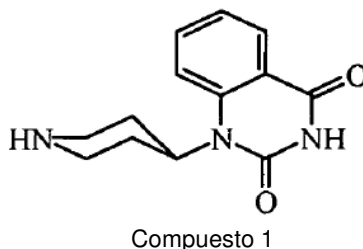
3. El compuesto según la reivindicación 1 y 2, en el que

cada X es , cada Y es ; y L<sup>2</sup> es un enlace directo.


4. El compuesto según la reivindicación 1 y la reivindicación 2, en el que

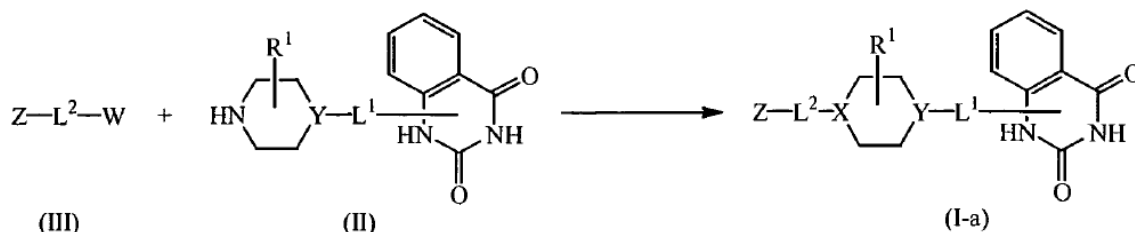
cada X es  ; cada Y es  ; L<sup>1</sup> es un enlace directo; L<sup>2</sup> es un enlace directo; R<sup>1</sup> es hidrógeno y Z es hidrógeno.


5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es H, (a-1), (a-4) o (a-5).  
 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es H.  
 7. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 y 6, en el cual el compuesto compuesto n<sup>o</sup> 1.



8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para ser usado como una medicina.  
 9. Una composición farmacéutica, que comprende vehículos farmacéuticamente aceptables y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7.  
 10. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en el que se mezclan íntimamente los vehículos farmacéuticamente aceptables y un compuesto según la reivindicación 1 a 7.  
 11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.  
 12. Uso según la reivindicación 11, en el que el tratamiento incluye una quimiosensibilización.  
 13. Uso según las reivindicaciones 11, en el que el tratamiento incluye una radiosensibilización.  
 14. Una combinación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con un agente de quimioterapia.  
 15. Un proceso para preparar un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (III), en donde W es un grupo lábil apropiado, con la

formación de un compuesto de fórmula (Ia), en donde X es  , en un disolvente inerte para la reacción y con la adición de una base apropiada, o



- b) hacer reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con un intermedio de fórmula (V), en que W es un grupo lábil apropiado, con la formación de un compuesto de fórmula (I-b), en la que Y es  , en un disolvente inerte para la reacción y con la adición de una base apropiada.

