

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 299**

51 Int. Cl.:

C07D 241/44 (2006.01)

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2004 E 04819602 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 1709012**

54 Título: **2-Quinolionas y 2-quinoxalinonas 6-sustituidas como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa**

30 Prioridad:

05.12.2003 EP 03078859

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

17.11.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**MABIRE, DOMINIQUE JEAN-PIERRE, JANSSEN-CILAG;
GUILLEMONT, JÉRÔME EMILE
GEORGES, JANSSEN-CILAG;
VANDUN, JACOBUS ALPHONSUS JOSEPHUS;
SOMERS, MARIA VICTORINA FRANCISCA y
WOUTERS, WALTER BOUDEWIJN LEOPOLD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 551 299 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

2-Quinolinonas y 2-quinoxalinonas 6-sustituidas como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de PARP y proporciona compuestos y composiciones que contienen los compuestos desvelados. Además, la presente invención proporciona métodos de uso de los inhibidores de PARP desvelados por ejemplo en forma de 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 que consiste en PARP-1 y varias enzimas poli(ADP-ribosilantes) nuevas identificadas recientemente. PARP se denomina también poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa) polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa) sintetasa).

PARP-1 es una proteína nuclear principal de 116 kDa que consiste en tres dominios: el dominio de unión de 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 ramificado que puede consistir en más de 200 unidades de ADP-ribosa. Los aceptores proteicos de poli(ADP-ribosa) están directa o indirectamente implicados en el mantenimiento de la integridad del ADN. Incluyen histonas, topoisomerasas, ADN y ARN polimerasas, ADN ligasas, y endonucleasas dependientes de Ca^{2+} y Mg^{2+} . La proteína PARP se expresa en un alto nivel en numerosos tejidos, lo más particularmente en el sistema inmune, corazón, cerebro y células de línea germinal. En condiciones fisiológicas normales, existe una actividad mínima de PARP. Sin embargo, el daño del ADN causa una activación inmediata de PARP en hasta 500 veces.

Entre las numerosas funciones atribuidas a PARP, y especialmente a PARP-1, su papel principal es facilitar la reparación del ADN mediante ADP-ribosilación y por lo tanto coordinar numerosas proteínas reparadoras de ADN. Como resultado de la activación de PARP, los niveles de NAD^+ disminuyen significativamente. La activación generalizada de PARP conduce a una importante disminución de NAD^+ en las células que padecen de daño masivo de ADN. La corta semivida de la poli(ADP-ribosa) da como resultado una rápida velocidad de renovación. Una vez se forma la poli(ADP-ribosa), se degrada rápidamente mediante la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARG) constitutivamente activa, junto con fosfodiesterasa y (ADP-ribosa) proteína liasa. PARP y PARG forman un ciclo que convierte una gran cantidad de NAD^+ en ADP-ribosa. En menos de una hora, la sobreestimulación de PARP puede causar una caída de NAD^+ y ATP a menos que un 20 % del nivel normal. Tal escenario es especialmente perjudicial durante una isquemia cuando la carencia de oxígeno ya ha comprometido drásticamente la producción de energía celular. Se supone que la producción posterior de radicales libres durante la reperfusión es la causa principal del daño tisular. Parte de la caída del ATP, que es habitual en numerosos órganos durante isquemia y reperfusión, se podría asociar a la reducción de NAD^+ debida a la renovación de poli(ADP-ribosa). De ese modo, se espera que la inhibición de PARP o PARG conserve el nivel de energía celular potenciando de ese modo la supervivencia de los tejidos isquémicos después de la agresión.

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

PARP se activa por los fragmentos del ADN dañado y, una vez activada, cataliza la unión de hasta 100 unidades de ADP-ribosa a una diversidad de proteínas nucleares, incluyendo histonas y la propia PARP. Durante el estrés celular principal la activación de PARP puede conducir rápidamente a daño o muerte celular a través de la reducción de los almacenes de energía. Dado que se consumen cuatro moléculas de ATP por cada molécula de NAD^+ regenerada, NAD^+ se reduce por la activación masiva de PARP y, en los esfuerzos por resintetizar NAD^+ , el ATP también se puede reducir.

Se ha demostrado que la activación de PARP desempeña un papel principal en la neurotoxicidad inducida tanto por NMDA como por NO. Esto se ha demostrado en cultivos corticales y en cortes de hipocampo en los que la prevención de la toxicidad correlaciona directamente con la potencia de inhibición de PARP. De ese modo, se ha reconocido el papel potencial de los inhibidores de PARP en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y traumatismos de la cabeza incluso aunque el mecanismo exacto de acción aún no se haya dilucidado.

De forma análoga, se ha demostrado que las 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 inyección individual de 3-amino-benzamida (10 mg/kg), un minuto antes de la oclusión o un minuto antes de la reperfusión, causó reducciones similares en el tamaño de infarto en el corazón (32-42 %) mientras que

1,5-dihidroxiisoquinolina (1 mg/kg), otro inhibidor de PARP, redujo el tamaño de infarto en un grado comparable (38-48 %). Estos resultados hacen razonable suponer que los inhibidores de PARP podrían recuperar el corazón previamente isquémico o la lesión por reperfusión del tejido del músculo esquelético.

La activación de PARP también se usa como medida del daño que sigue a agresiones neurotóxicas que son resultado de la exposición a cualquiera de los siguientes inductores tales como glutamato (a través de estimulación del receptor de NMDA), compuestos intermedios de oxígeno reactivo, proteína amiloide β , 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 explorar el papel de la activación de PARP en células granulosas del cerebelo *in vitro* y en neurotoxicidad por MPTP. La exposición neuronal excesiva al glutamato, que sirve como neurotransmisor principal del sistema nervioso central y actúa sobre los receptores de N-metil D-aspartato (NMDA) y otros subtipos de receptores, ocurre en la mayoría de las ocasiones como resultado de apoplejía u otros procesos neurodegenerativos. Las neuronas carentes de oxígeno liberan glutamato en grandes cantidades durante agresión cerebral isquémica tal como durante una apoplejía o ataque al corazón. Este exceso de liberación de glutamato causa a su vez sobreestimulación (excitotoxicidad) de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), AMPA, Kainato y MGR, que abren los canales iónicos y permiten un flujo de iones incontrolado (por ejemplo, Ca^{2+} y Na^+ en las células y K^+ fuera de las células) conduciendo a la sobreestimulación de las neuronas. Las neuronas sobreestimuladas segregan más glutamato, creando un bucle de retroalimentación o efecto dominó que finalmente da como resultado daño o muerte celular a través de la producción de proteasas, lipasas y radicales libres. La activación excesiva de los receptores de glutamato se ha visto implicada en diversas enfermedades y afecciones neurológicas que incluyen epilepsia, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esquizofrenia, dolor crónico, isquemia y pérdida neuronal después de hipoxia, hipoglucemia, isquemia, traumatismo, y la agresión nerviosa. La exposición y estimulación de glutamato también se ha visto implicada como la base de trastornos compulsivos, particularmente dependencia de fármacos. Las evidencias incluyen hallazgos en numerosas especies animales, así como en cultivos corticales cerebrales tratados con glutamato o NMDA, de que los antagonistas del receptor de glutamato (es decir, compuestos que bloquean al glutamato para que se una a, o active, su receptor) bloquean el daño neuronal que sigue a apoplejía vascular. Los intentos de prevenir la excitotoxicidad mediante el bloqueo de receptores de NMDA, AMPA, Kainato y MGR ha probado ser difícil debido a que cada receptor tiene múltiples sitios para que se pueda unir el glutamato y por lo tanto ha sido difícil descubrir una mezcla eficaz de antagonistas o un antagonista universal que evite la unión del glutamato a la totalidad de los receptores y permita someter a ensayo esta teoría. Además, muchas de las composiciones que son eficaces en el bloqueo de receptores también son tóxicas para los animales. Como tal, en la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz conocido para las anomalías del glutamato.

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

Otro uso de los 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 (CCI) del nervio ciático común y en la alteración transináptica del cuerno dorsal de la médula espinal caracterizada por que se produce hiper Cromatosis de citoplasma y nucleoplasma (denominadas neuronas "oscuras").

También existen evidencias de que los inhibidores de PARP son útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios intestinales, tales como colitis. Específicamente, se indujo colitis en ratas mediante administración intraluminal del hapteno ácido trinitrobencenosulfónico 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 reestableció la morfología y el estado energético del colon distal.

Otras evidencias sugieren que los inhibidores de PARP son útiles para el tratamiento de artritis. Además, los inhibidores de PARP parecen ser útiles para el tratamiento de diabetes. Se ha mostrado que los inhibidores de PARP son útiles para el tratamiento de choque endotóxico, o choque séptico.

Los inhibidores de PARP también se han usado para prolongar la longevidad y capacidad proliferativa de células incluyendo el tratamiento de enfermedades tales como envejecimiento de la piel, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, osteoartritis, osteoporosis, distrofia muscular, enfermedades degenerativas del músculo esquelético que implican senescencia replicativa, degeneración muscular relacionada con la edad, senescencia inmune, SIDA, y otras enfermedades de senescencia inmune; y para alterar la expresión de los genes de células senescentes.

También se conoce que los inhibidores de PARP, tales como 3-aminobenzamida, afectan a la reparación global del ADN en respuesta, por ejemplo, a peróxido de hidrógeno o radiaciones ionizantes.

El papel principal de PARP en la reparación de las rupturas de la cadena de ADN está bien establecido, especialmente cuando está causado directamente por radiaciones ionizantes o indirectamente después de

reparación enzimática de lesiones de ADN inducidas por agentes de metilación, inhibidores de topoisomerasas I y otros agentes quimioterapéuticos tales como cisplatino y bleomicina. Una diversidad de estudios que usan ratones "knockout", modelos de inhibición transdominante (sobrexpresión del dominio de unión a ADN), antisentido e inhibidores de bajo peso molecular han demostrado el papel de PARP en la reparación y la supervivencia celular después de inducción de daño de ADN. La inhibición de la actividad enzimática de PARP conduciría a una mejoría de la sensibilidad de las células tumorales hacia tratamientos que dañan el ADN.

Se ha informado que los inhibidores de PARP son eficaces en la radiosensibilización (hipóxica) de células tumorales y eficaces en prevenir que las células tumorales se recuperen del daño potencialmente letal y subletal del ADN después de terapia de radiación, presumiblemente mediante su capacidad para evitar que la cadena de ADN rota se una nuevamente y afectando varias rutas de señalización de daño de ADN.

Los inhibidores de PARP se han usado para tratar cáncer. Además, el documento de Patente de Estados Unidos Nº 5.177.075 discute varias isoquinolinas usadas para potenciar los efectos letales de la radiación ionizante o los agentes quimioterapéuticos en células tumorales. Weltin *et al.*, "Effect of 6(5-Phenantridinone, an Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells", *Oncol. Res.*, 6:9, 399-403 (1994), discuten la inhibición de la actividad de PARP, reducción de la proliferación de células tumorales, y un marcado efecto sinérgico cuando las células tumorales se tratan conjuntamente con un fármaco alquilante.

Li y Zhang en *IDrugs* 2001, 4(7): 804-812, han publicado una revisión exhaustiva reciente del estado de la técnica.

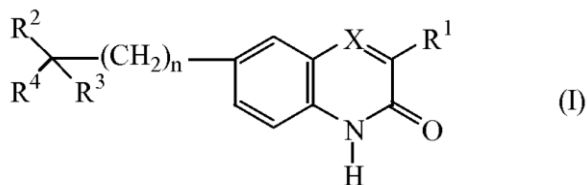
Existe la continua necesidad de inhibidores de PARP eficaces y potentes, y más particularmente inhibidores de PARP-1, que produzcan efectos secundarios mínimos. La presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para la inhibición de la actividad de PARP para su uso en el tratamiento de cáncer y/o prevención del daño celular, tisular y/o orgánico resultante del daño o la muerte celular debidos a, por ejemplo, necrosis o apoptosis. Los compuestos y las composiciones de la presente invención son especialmente útiles en la mejora de la eficacia de la quimioterapia y la radioterapia donde un efecto principal del tratamiento es el de causar daño al ADN en las células diana.

Antecedentes de la técnica anterior

El documento de Patente EP 371564, publicado el 6 de junio de 1990, desvela derivados de quinolina, quinazolina o quinoxalina (1*H*-azol-1-ilmetil) sustituidos. Los compuestos descritos suprimen la eliminación de plasma de ácidos retinoicos. Más en particular, se desvelaron los compuestos 3-etil-6-[2-metil-1-(1*H*-1,2, 4-triazol-1-il)propil]-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto Nº 20 en la presente solicitud), 3-etil-6-[1-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilpropil]-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto Nº 21 en la presente solicitud), 6-[2-metil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-(2-tienil)-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto Nº 22 en la presente solicitud), 6-[2-metil-1-(1*H*-1, 2,4-triazol-1-il)propil]-3-(3-tienil)-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto Nº 23 en la presente solicitud), 6-[1-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilpropil]-3-(3-tienil)-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto Nº 24 en la presente solicitud) y 6-[1-(1*H*-imidazol-1-il)pentil]-3-metil-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto Nº 25 en la presente solicitud).

Descripción de la invención

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



las formas de *N*-óxido, las sales de adición y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que *n* es 0, 1 o 2;

X es N o CR⁵, en el que R⁵ es hidrógeno o tomado junto con R¹ puede formar un radical divalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

R¹ es alquilo C₁₋₆ o tienilo;

R² es hidrógeno o hidroxilo o tomado junto con R³ o R⁴ puede formar =O;

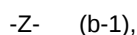
R³ es un radical seleccionado entre

- | | |
|---|----------|
| -(CH ₂) _s - NR ⁶ R ⁷ | (a-1), |
| -O-H | (a-2), u |
| -O-R ⁸ | (a-3), |

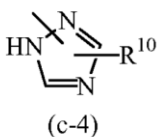
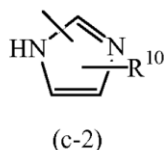
en el que

s es 0, 1, 2 o 3;

R^6 es -CHO, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, di(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilaminoalquilo C_{1-6} , piperidinilo, piperidinilalquilo C_{1-6} , piperidinilalquil C_{1-6} aminocarbonilo, alquiloxi C_{1-6} , tienilalquilo C_{1-6} , pirrolilalquilo C_{1-6} , arilalquil C_{1-6} piperidinilo, arilcarbonilalquilo C_{1-6} , arilcarbonilpiperidinilalquilo C_{1-6} , o haloindozolilpiperidinilalquilo C_{1-6} , o arilalquil C_{1-6} (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y R^8 es alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo o di (alquil C_{1-6}) aminoalquilo C_{1-6} , o R^3 es un grupo de fórmula



en la que
Z es un sistema de anillos heterocíclico seleccionado entre



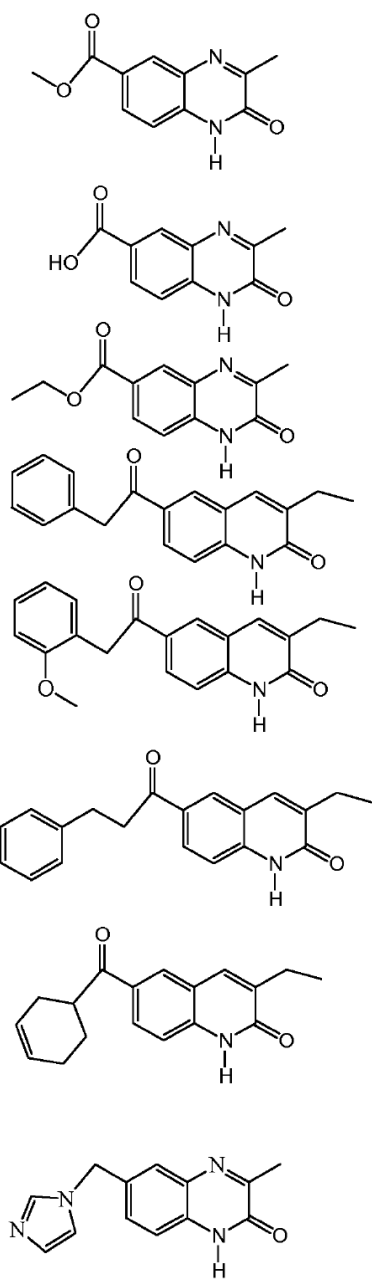
en el que cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquiloxi C_{1-6} alquil C_{1-6} amino;

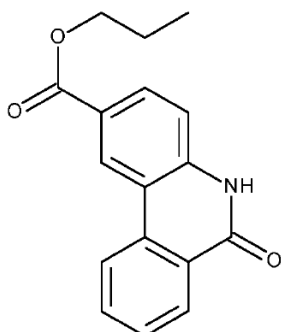
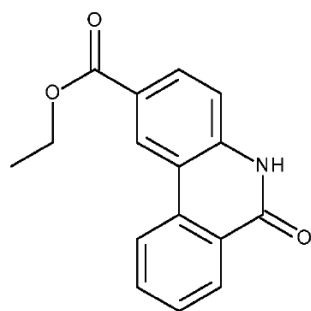
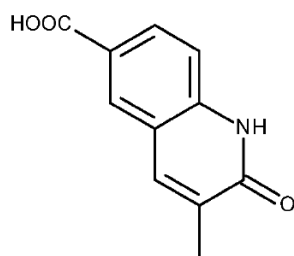
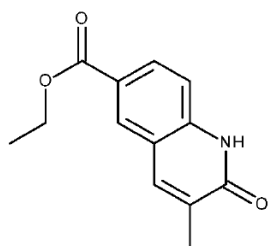
R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , furanilo, piridinilo, arilalquilo C_{1-6} o , arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo, alquilo C_{1-6} o alquiloxi C_{1-6} ; con la condición de que cuando

n es 0, X es N, R^2 es hidrógeno, R^3 es un grupo de fórmula (b-1), Z es el sistema de anillos heterocíclico (c-2) o (c-4) en el que dicho sistema de anillos heterocíclico Z está unido al resto de la molécula con un átomo de nitrógeno, y R^{10} es hidrógeno; entonces R^4 es distinto de alquilo C_{1-6} o piridinilo;

y

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:





Siempre que el sistema de anillos heterocíclico Z contenga un resto $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{}$, o $-\text{NH}-$ el sustituyente R^{10} o el resto de la molécula pueden estar unidos al átomo de carbono o de nitrógeno en cuyo caso se reemplazan uno o los dos átomos de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautoméricas. Aunque tales formas no se indican explícitamente en la fórmula anterior se pretende que se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

A continuación se explican diversos términos usados en las definiciones anteriores y en lo sucesivo en el presente documento. Estos términos se usan en ocasiones como tales o en términos compuestos.

Como se usa en las definiciones anteriores y en lo sucesivo en el presente documento, halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo C_{1-6} define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 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 C_{1-6} define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificada divalentes 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 y los isómeros ramificados de los mismos tales como, 2-metilpentanodiilo, 3-metilpentanodiilo, 2,2-dimetilbutanodiilo, 2,3-dimetilbutanodiilo y similares; alqueniilo C_{2-6} define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificada que contienen un doble enlace y

que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo y similares; cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye grupos hidrocarburo cíclicos que tienen de 3 a 10 carbonos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

La expresión "sal de adición" comprende las sales de los compuestos de fórmula (I) que son capaces de formar con bases orgánicas o inorgánicas tales como aminas, bases de metal alcalino y bases de metal alcalinotérreo, o bases de amonio cuaternario, o con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácidos minerales, ácidos sulfónicos, ácidos carboxílicos o ácidos que contienen fósforo.

La expresión "sal de adición" comprende además sales farmacéuticamente aceptables, complejos metálicos y solvatos y las sales de los mismos, que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I).

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables que se han mencionado anteriormente pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido no tóxico y base no tóxica terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas se pueden convertir en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento de 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, los ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, 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.

Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades ácidas se pueden convertir en sus sales de adición de base farmacéuticamente aceptables por tratamiento de dicha forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

Las expresiones sal de adición de ácido o base también comprenden los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Algunos ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

La expresión "complejos metálicos" significa un complejo formado entre un compuesto de fórmula (I) y una o más sal o sales orgánicas o inorgánicas de metal. Algunos ejemplos de dichas sales orgánicas o inorgánicas comprenden halogenuros, nitratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, trifluoroacetatos, tricloroacetatos, propionatos, tartratos, sulfonatos, por ejemplo metilsulfonatos, 4-metilfenilsulfonatos, salicilatos, benzoatos y similares de los metales del segundo grupo principal de la tabla periódica, por ejemplo las sales de magnesio o calcio, del tercer o cuarto grupo principal, por ejemplo aluminio, estaño, plomo así como del primer al octavo grupos de transición de la tabla periódica tales como, por ejemplo, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc y similares.

La expresión formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I), como se ha usado anteriormente en el presente documento, define todo los posibles compuestos que están compuestos por los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que puedan poseer los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto incluye la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como en una mezcla entre sí se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas de *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 están oxidados en el denominado *N*-óxido, particularmente los *N*-óxidos en los que están *N*-oxidados uno o más de los nitrógenos de piperidina, piperazina o piridazinilo.

Siempre que se use en lo sucesivo en el presente documento, la expresión "compuestos de fórmula (I)" pretende incluir también las formas de *N*-óxido, las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisoméricas.

Los compuestos que se describen en el documento de Patente EP 371564 suprimen la eliminación de plasma de ácidos retinoicos. Los compuestos 3-etil-6-[2-metil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto N° 20 en la presente solicitud), 3-etil-6-[1-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilpropil]-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto N° 21 en la presente solicitud), 6-[2-metil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-(2-tienil)-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto N° 22 en la presente solicitud), 6-[2-metil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-(tienil)-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto N° 23 en la

presente solicitud), 6-[1-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilpropil]-3-(3-tienil)-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto N° 24 en la presente solicitud) y 6-[1-(1*H*-imidazol-1-il)pentil]-3-metil-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto N° 25 en la presente solicitud) se han desvelado en el documento de patente EP 371564. Inesperadamente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibitoria de PARP.

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

- 10 a) n es 0 o 1;
 b) X es N o CR^5 , en el que R^5 es hidrógeno;
 c) R^3 es un radical seleccionado entre (a-1), (a-2) o (a-3) o es un grupo de fórmula (b-1) es decir -Z-;
 d) s es 0, 1 o 2;
 e) R^6 es -CHO, alquilo C_{1-6} , piperidinilalquilo C_{1-6} , arilcarbonilpiperidinilalquilo C_{1-6} o arilalquil C_{1-6} (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ;
 15 f) R^8 es alquilo C_{1-6} ;
 g) cuando R^3 es un grupo de fórmula (b-1) entonces Z es un sistema de anillos heterocíclico seleccionado entre (c-2) o (c-4); y
 h) cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} alquil C_{1-6} amino.

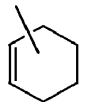
20 Un segundo grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- a) n es 0;
 b) X es N o CR^5 , en el que R^5 es hidrógeno;
 25 c) R^1 es alquilo C_{1-6} ;
 d) R^2 es hidrógeno o hidroxilo o tomado junto con R^4 puede formar =O;
 e) R^3 es un radical seleccionado entre (a-1) o (a-2);
 f) s es 0 o 1;
 g) R^6 es -CHO o alquilo C_{1-6} ; y

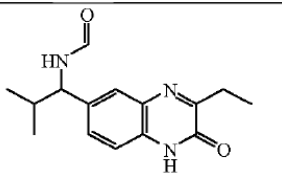
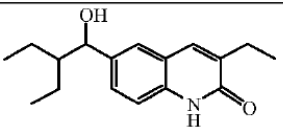
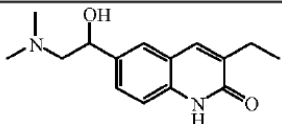
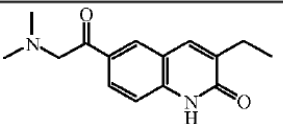
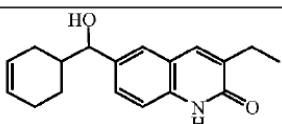
- 30 h) R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o .

Un grupo de compuestos preferentes consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que n es 0 o 1; X es N o CR^5 , en el que R^5 es hidrógeno; R^3 es un radical seleccionado entre (a-1), (a-2) o (a-3) o es un grupo de fórmula (b-1), es decir, -Z-; s es 0, 1 o 2; R^6 es -CHO, alquilo C_{1-6} , piperidinilalquilo C_{1-6} , arilcarbonilpiperidinilalquilo C_{1-6} o arilalquilo C_{1-6} (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; R^8 es alquilo C_{1-6} ; cuando R^3 es un grupo de fórmula (b-1) entonces Z es un sistema de anillos heterocíclico seleccionado entre (c-2) o (c-4); y cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} alquil C_{1-6} amino.

Un grupo adicional de compuestos preferentes consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que n es 0; X es N o CR^5 , en el que R^5 es hidrógeno; R^1 es alquilo C_{1-6} ; R^2 es hidrógeno o hidroxilo o tomado junto con R^4 puede formar =O; R^3 es un radical seleccionado entre (a-1) o (a-2); s es 0 o 1; R^6 es -CHO o alquilo C_{1-6} ; y R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o



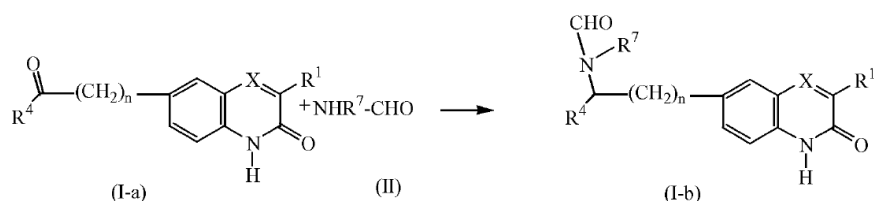
45 Los compuestos más preferentes son el compuesto N° 1, el compuesto N° 5, el compuesto N° 7, el compuesto N° 3 y el compuesto N° 17.

 compuesto 1	 compuesto 5
 compuesto 7	 compuesto 3
 compuesto 17	

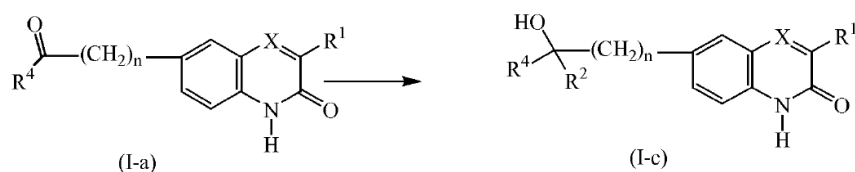
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales que se describen en el documento de Patente EP 371564.

- 5 A continuación en el presente documento se describirán con mayor detalle diversos de tales métodos de preparación. Otros métodos para obtener los compuestos de fórmula (I) finales se describen en los ejemplos.

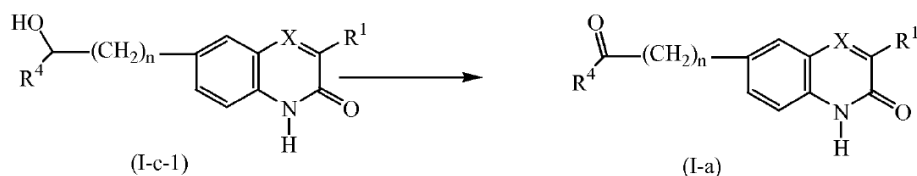
- 10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es hidrógeno y R^3 es $-NR^7-CHO$ en el que R^7 es hidrógeno o metilo, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-b), se pueden preparar partiendo de los compuestos de fórmula (I), en la que R^2 tomado junto con R^3 forma $=O$, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-a), en presencia de formamida o metilformamida, indicados aquí como compuestos intermedios de fórmula (II), y ácido fórmico.



- 15 Los compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es hidroxilo, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-c), se pueden preparar por conversión del resto cetona de los compuestos de fórmula (I-a) en un grupo hidroxilo, con un reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro sódico en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol y tetrahidrofurano.

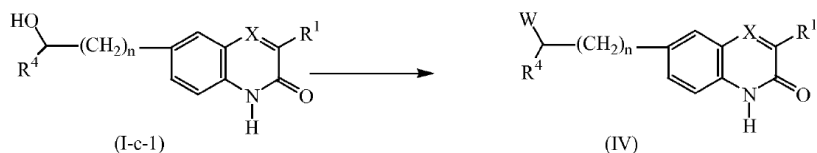


- 20 Los compuestos de fórmula (I-a) se pueden preparar por conversión de los compuestos de fórmula (I-c), en la que R^2 es hidrógeno, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-c-1), en presencia de un oxidante adecuado tal como trióxido de cromo y un ácido tal como ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado tal como 2-propanona.

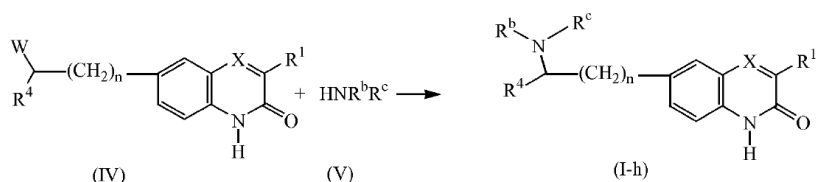


- 30 Los compuestos intermedios de fórmula (IV), en la que W es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo,

cloro, bromo, metanosulfonilo o bencenosulfonilo se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (I-c-1) por tratamiento de dichos compuestos con un reactivo adecuado, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo o cloruro de bencenosulfonilo, o un reactivo halogenante tal como por ejemplo POCl₃ o SOCl₂.



Los compuestos de fórmula (I), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que R^b es como se define en R⁶ y R^c es como se define en R⁷, o R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillos heterocíclico apropiado como se define en Z, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-h), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV) con un compuesto intermedio de fórmula (V). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte para la reacción tal como dimetilformamida o acetonitrilo, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o trietilamina.

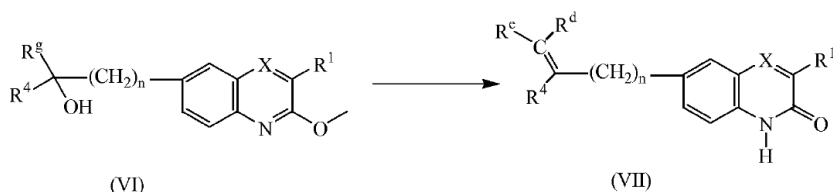


Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir entre sí mediante reacciones o transformaciones de grupos funcionales conocidas en la técnica. Ya se han descrito anteriormente en el presente documento diversas de tales transformaciones. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos en los correspondientes ácidos carboxílicos o alcohol; hidrólisis de amidas en los correspondientes ácidos carboxílicos o aminas; hidrólisis de nitrilos en las correspondientes amidas; los grupos amino en imidazol o fenilo se pueden reemplazar con un hidrógeno mediante reacciones de diazotación conocidas en la técnica y posterior reemplazo del grupo diazo con hidrógeno; los alcoholes se pueden convertir en ésteres y éteres; las aminas primarias se pueden convertir en aminas secundarias o terciarias; los dobles enlaces se pueden hidrogenar en el correspondiente enlace sencillo; un radical yodo en un grupo fenilo se puede convertir en un grupo éster mediante inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio adecuado.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-c-1), (I-h), (I-i), (I-j) y (I-k) pueden ser opcionalmente el objeto de una o más de las siguientes conversiones en cualquier orden deseado:

- (i) conversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (I) diferente;
- (ii) conversión de un compuesto de fórmula (I) en la correspondiente sal aceptable o el N-óxido del mismo;
- (iii) conversión de una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de un compuesto de fórmula (I) en el compuesto de fórmula (I) precursor;
- (iv) preparación de una forma estereoquímica isomérica de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de la misma.

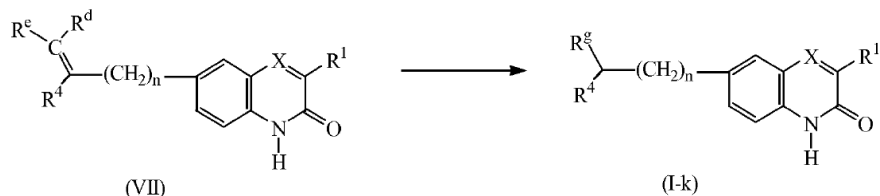
Los compuestos intermedios de fórmula (VII), en la que R^d y R^e son radicales apropiados o tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un sistema de anillos heterocíclico apropiado como se define en Z, se pueden preparar por hidrólisis de los compuestos intermedios de fórmula (VI), en la que R³ es un grupo de fórmula (b-1) o un radical de fórmula (a-1) en la que s es distinto de 0, denominados en el presente documento R⁹, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, tales como agitación del compuesto intermedio (VI) en una solución acuosa de ácido en presencia de un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano. Un ácido apropiado es por ejemplo ácido clorhídrico.



Los compuestos de fórmula (I) en la que R² es hidrógeno y R⁹ es como se ha definido anteriormente, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-k), se pueden preparar partiendo de los compuestos

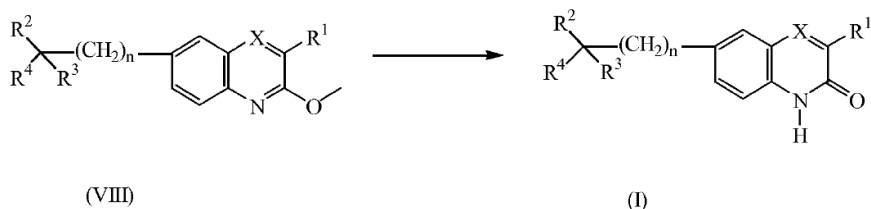
intermedios de fórmula (VII), mediante una hidrogenación selectiva de dicho compuesto intermedio con un agente de reducción apropiado tal como, por ejemplo con un catalizador de metal noble, tal como platino sobre carbón vegetal, paladio sobre carbón vegetal y similares, y un reductor apropiado tal como hidrógeno en un disolvente adecuado tal como metanol.

5



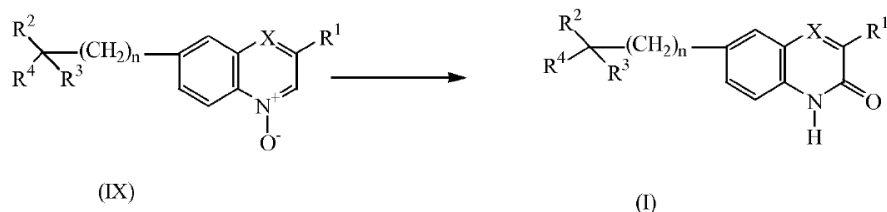
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por hidrólisis de los compuestos intermedios de fórmula (VIII), de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, sometiendo los compuestos intermedios de fórmula (VIII) a los reactivos apropiados, tales como, cloruro de estaño, ácido acético y ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo tetrahydrofurano.

10



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar partiendo de N-óxidos de fórmula (IX) por conversión de los compuestos intermedios de fórmula (IX) en presencia de un reactivo adecuado tal como carbonato sódico o anhídrido acético y cuando sea apropiado en un disolvente tal como diclorometano.

15

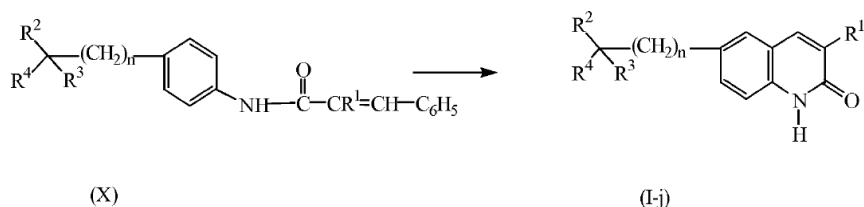


Los compuestos de fórmula (I) en la que X es CH denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-j), también se pueden obtener por ciclación de un compuesto intermedio de fórmula (X). La reacción de ciclación de los compuestos intermedios de fórmula (X) se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos de ciclación conocidos en la técnica. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis adecuado, por ejemplo cloruro de aluminio puro o en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, clorobenceno, metilbenceno y similares; hidrocarburos halogenados, por ejemplo triclorometano, tetraclorometano y similares; un éter, por ejemplo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano y similares; o las mezclas de tales disolventes. Las temperaturas algo elevadas, preferentemente entre 70-100 °C, y la agitación pueden aumentar la velocidad de reacción.

20

25

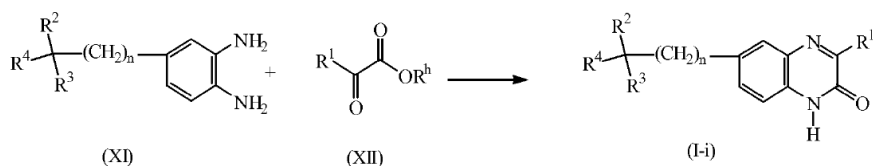
30



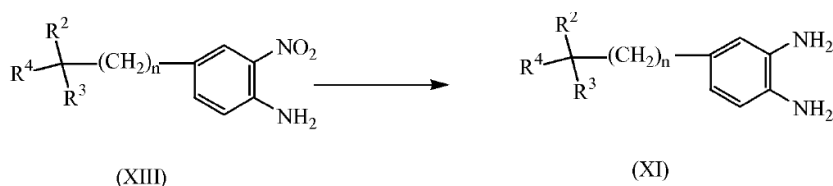
Los compuestos de fórmula (I), en la que X es N, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-i) se pueden obtener por condensación de una orto-benzenodiamina apropiada de fórmula (XI) con un éster de fórmula (XII) en la que Rⁿ es alquilo C₁₋₆. La condensación de la orto-diamina sustituida de fórmula (XI) y el éster de fórmula (XII) se puede llevar a cabo en presencia de un ácido carboxílico, por ejemplo ácido acético y similares, un ácido mineral tal como, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o un ácido sulfónico tal como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido 4-metilbenenosulfónico y similares. Las temperaturas algo elevadas pueden ser apropiadas para aumentar la velocidad de reacción y en algunos casos la reacción se puede

35

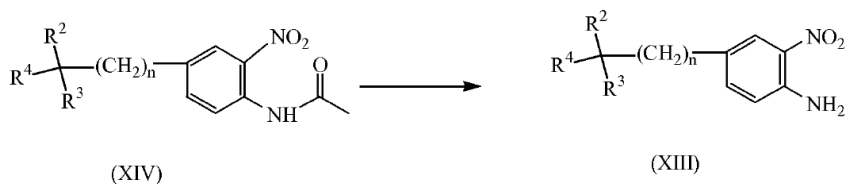
llevar a cabo incluso a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El agua que se libera durante la condensación se puede retirar de la mezcla mediante destilación azeotrópica, destilación y métodos similares.



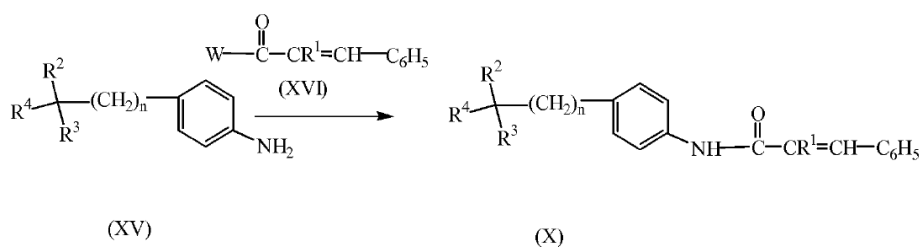
- 5 Los compuestos intermedios de fórmula (XI) se pueden preparar mediante una reacción de reducción de nitro a amina partiendo de un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de un catalizador metálico tal como níquel Raney y un reductor apropiado tal como hidrógeno en un disolvente adecuado tal como metanol.



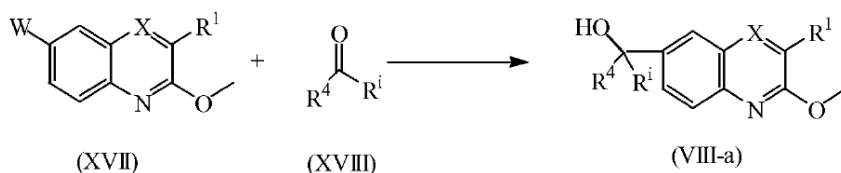
- 10 Los compuestos intermedios de fórmula (XIII) se pueden preparar por hidrólisis de los compuestos intermedios de fórmula (XIV), de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, tales como agitación del compuesto intermedio (XIV) en una solución acuosa de ácido en presencia de un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano. Un ácido apropiado es por ejemplo ácido clorhídrico.



- 20 Los compuestos intermedios de fórmula (X) se pueden preparar de forma conveniente por reacción de una anilina de fórmula (XV) con un haluro de fórmula (XVI) en presencia de una base tal como piridina en un disolvente adecuado tal como diclorometano.



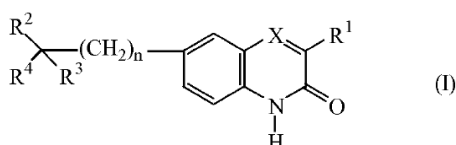
- 25 Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) en la que n es 0, R² es hidrógeno o hidroxilo y cuando R² es hidrógeno entonces R³ es hidroxilo, denominados en el presente documento compuestos intermedios de fórmula (VIII-a) se pueden preparar por tratamiento de un compuesto intermedio de fórmula (XVII), en la que W es halo, con un reactivo de organolitio tal como, por ejemplo n-butil litio en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano, y posteriormente reacción de dicho compuesto intermedio con un compuesto intermedio de fórmula (XVIII) en la que R¹ es hidrógeno o un radical como se define en R³.



La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente para su uso como una medicina.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades de inhibición de PARP como se puede observar a partir de la parte experimental expuesta posteriormente en el presente documento.

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 que se describen en el presente documento, en el que dichos compuestos son compuestos de fórmula (I)



las formas de *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que

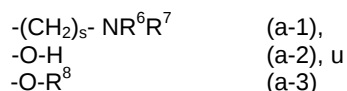
n es 0, 1 o 2;

X es N o CR^5 , en el que R^5 es hidrógeno o tomado junto con R^1 puede formar un radical divalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$;

R^1 es alquilo C_{1-6} o tienilo;

R^2 es hidrógeno o hidroxilo o tomado junto con R^3 o R^4 puede formar $=O$;

R^3 es un radical seleccionado entre



en el que

s es 0, 1, 2 o 3;

R^6 es $-CHO$, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, di(alquil C_{1-6}) aminoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilaminoalquilo C_{1-6} , piperidinilo, piperidinilalquilo C_{1-6} , piperidinilalquil C_{1-6} aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} , tienilalquilo C_{1-6} , pirrolilalquilo C_{1-6} , arilalquil C_{1-6} piperidinilo, arilcarbonilalquilo C_{1-6} , arilcarbonilpiperidinilalquilo C_{1-6} , haloindozolilpiperidinilalquilo C_{1-6} , o arilalquil C_{1-6} (alquil C_{1-6}) aminoalquilo C_{1-6} ;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

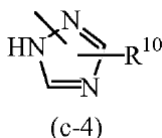
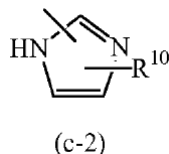
R^8 es alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo o di (alquil C_{1-6}) aminoalquilo C_{1-6} ,

o R^3 es un grupo de fórmula



en la que

Z es un sistema de anillos heterocíclico seleccionado entre



en el que cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} alquil C_{1-6} amino;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , furanilo, piridinilo, alquilarilo C_{1-6} o arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} alquil C_{1-6} amino.

A la vista de sus propiedades de unión a PARP, los compuestos de la presente invención se pueden usar como compuestos de referencia o compuestos trazadores en cuyo caso uno de los átomos de la molécula se puede reemplazar, por ejemplo, con un isótopo radiactivo.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se combina una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal de adición de base o de ácido, como principio activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran 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 la administración por vía oral, rectal, percutánea, o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, 5 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, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el 10 vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en una gran parte, aunque se pueden emplear otros ingredientes para ayudar en la solubilidad, por ejemplo. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables en cuyo caso el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar soluciones inyectables en cuyo caso se emplean vehículos líquidos apropiados y agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo 15 comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no producen un efecto perjudicial significativo para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas formas, por ejemplo, en forma de un parche transdérmico, en forma de unción dorsal puntual, o en forma de una pomada. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. Forma de dosificación unitaria, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una 20 cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el vehículo farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas. 25

Los compuestos de la presente invención pueden tratar o prevenir el daño tisular resultante del daño o la muerte celular debidos a necrosis o apoptosis; pueden mejorar el daño tisular neuronal o cardiovascular, incluyendo el que sigue a isquemia focal, infarto del miocardio, y lesión por reperfusión; pueden tratar diversas enfermedades y afecciones causadas o exacerbadas por la actividad de PARP; pueden prolongar o aumentar la longevidad o la capacidad proliferativa de las células; pueden alterar la expresión génica de células senescentes; pueden radiosensibilizar y/o quimiosensibilizar células. Generalmente, la inhibición de la actividad de PARP evita la pérdida 30 de energía de las células, previniendo, en el caso de las células neuronales, la despolarización irreversible de las neuronas y, de ese modo, proporciona neuroprotección. 35

Por las razones anteriores, la presente invención también se refiere a un método para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos identificados anteriormente en una cantidad suficiente para 40 inhibir la actividad de PARP, para tratar o prevenir el daño tisular resultante del daño o la muerte celular debidos a necrosis o apoptosis, para efectuar una actividad neuronal no mediada mediante toxicidad por NMDA, para efectuar una actividad neuronal mediada mediante toxicidad por NMDA, para tratar daño tisular neuronal resultante de isquemia y lesión por reperfusión, trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas; para prevenir o 45 tratar apoplejía vascular; para tratar o prevenir trastornos cardiovasculares; para tratar otras afecciones y/o trastornos tales como degeneración muscular relacionada con la edad, SIDA u otras enfermedades de senescencia inmune, inflamación, gota, artritis, aterosclerosis, caquexia, cáncer, enfermedades degenerativas del músculo esquelético que implican senescencia replicativa, diabetes, traumatismos de la cabeza, trastornos inflamatorios intestinales (tales como colitis y enfermedad de Crohn), distrofia muscular, osteoartritis, osteoporosis, dolor crónico y/o agudo (tal como dolor neuropático), insuficiencia renal, isquemia retinal, choque séptico (tal como choque 50 endotóxico), y envejecimiento de la piel, para prolongar la longevidad y la capacidad proliferativa de las células; para alterar la expresión génica de células senescentes; radiosensibilizar y/o quimiosensibilizar (hipóxica) células tumorales. La presente invención también se refiere al tratamiento de enfermedades y afecciones en un animal que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos identificados anteriormente. 55

En particular, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento, prevención o inhibición de un trastorno neurológico en un animal, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos identificados anteriormente. El trastorno neurológico se selecciona entre el grupo que consiste en neuropatía periférica causada por lesión física o patología, lesión cerebral traumática, daño físico en la espina dorsal, apoplejía asociada con daño cerebral, isquemia focal, isquemia global, lesión por reperfusión, enfermedad 60 desmielinizante y trastorno neurológico relacionado con neurodegeneración.

La presente invención también contempla el uso de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la actividad de PARP, para tratar, prevenir o inhibir el daño tisular resultante del daño o la muerte celular debidos a necrosis o apoptosis, para tratar, prevenir o inhibir un trastorno neurológico en un animal. 65

La expresión "prevenir la neurodegeneración" incluye la capacidad de prevenir la neurodegeneración en pacientes a

los que se ha diagnosticado recientemente que tienen una enfermedad neurodegenerativa, o en riesgo de desarrollar una nueva enfermedad degenerativa y para prevenir además la neurodegeneración en pacientes que ya padecen, o tienen síntomas, de una enfermedad neurodegenerativa.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad y/o afección en un animal, particularmente un ser humano, e incluye: (i) prevenir que se produzca una enfermedad y/o afección en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad y/o afección pero al que aún no se ha diagnosticado 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 la regresión de la enfermedad y/o afección.

El término "radiosensibilizar", como se usa en el presente documento, se define como el suministro de una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para estimular 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 cancerígenas. La presente invención también contempla el tratamiento mediante radiación ionizante de otras enfermedades no enumeradas en el presente documento.

El término "quimiosensibilizar", como se usa en el presente documento, se define como la administración de una molécula, preferentemente una molécula de bajo peso molecular, a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o estimular el tratamiento de enfermedades que son tratables con compuestos quimioterapéuticos. Las enfermedades que son tratables con quimioterapia incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos y células cancerígenas. La presente invención también contempla el tratamiento mediante quimioterapia de otras enfermedades no enumeradas en el presente documento.

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

Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes anticancerígenos", cuya expresión también incluye "agentes antirrecimiento de células tumorales" y "agentes antineoplásicos". Por ejemplo, los métodos de la invención son útiles para tratar cánceres y quimiosensibilizar y/o radiosensibilizar células tumorales en cánceres tales como tumores productores de ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia aguda no linfocítica, cáncer de la corteza adrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer del cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de linfocitos T, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer de vesícula, tricoleucemia, cáncer de la cabeza y el cuello, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (microcítico y/o no microcítico), efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de ovario (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 de testículo, cáncer de tiroides, neoplasias trofoblásticas, cáncer de útero, cáncer de vagina, cáncer de la vulva y tumor de Wilm.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

Se conoce que los radiosensibilizadores aumentan la sensibilidad de las células cancerígenas a los efectos tóxicos de la radiación ionizante. Se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores en la bibliografía que incluyen: los radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol, y compuestos de dióxido de benzotriazina) mimetizan el oxígeno o alternativamente se comportan como agentes biorreductores en condiciones de hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferentemente al ADN de las células cancerígenas y estimulan de ese modo la ruptura inducida por la radiación de las moléculas de ADN y/o evitan los mecanismos de reparación normales del ADN; y se han formulado hipótesis de otros mecanismos de acción potenciales diversos para los radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades.

En la actualidad, numerosos protocolos de tratamiento de cáncer emplean radiosensibilizadores junto con radiación de rayos X. Algunos ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X 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-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de cánceres emplea luz visible como activador de radiación del agente sensibilizador. Algunos ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos distintos, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que estimulan la incorporación de los

radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de compuestos terapéuticos, nutrientes, y/o oxígeno en las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan en el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar cáncer u otra enfermedad. Algunos ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que se pueden usar junto con los radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: 5-fluorouracilo, leucovorina, 5'-amino-5'-desoxitimidina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de glóbulos rojos, perfluorocarbonos (por ejemplo, Fluosol 10 DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueantes de los canales de calcio, pentoxifilina, compuestos antiangiogénicos, hidralazina, y LBSO. Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos que se pueden usar junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón (alfa, beta, gamma), interleuquina 2, irinotecán, paclitaxel, topotecán, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que estimulan la incorporación de los quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de compuestos terapéuticos, nutrientes, y/o oxígeno en las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan en el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar cáncer u otra enfermedad. Algunos ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que se pueden usar junto con los quimiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: agentes de metilación, inhibidores de la topoisomerasa I y otros agentes quimioterapéuticos tales como cisplatino y bleomicina.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar para detectar o identificar la PARP, y más en particular el receptor de PARP-1. Para este fin, los compuestos de fórmula (I) se pueden marcar. Dicho marcaje se puede seleccionar entre el grupo que consiste en un radioisótopo, marcaje giratorio, marcaje de antígeno, marcaje enzimático de grupo fluorescente o un grupo quimioluminiscente.

Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de los ensayos que se presentan posteriormente en el presente documento. En general, se contempla que una cantidad eficaz podría ser de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0,05 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Podría ser apropiado administrar la dosis requerida en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria que contienen, por ejemplo, de 0,5 a 500 mg, y en particular de 1 mg a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

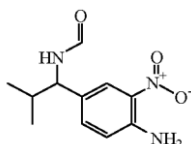
Parte experimental

En lo sucesivo en el presente documento, "BuLi" se define como butil-litio, "DCM" se define como diclorometano, "DIPE" se define como diisopropil éter, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "EtOH" se define como etanol, "MEK" se define como metil etil cetona y "THF" se define como tetrahidrofurano.

A. Preparación de los compuestos intermedios

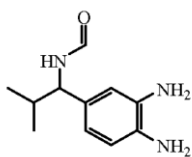
Ejemplo A1

a) Preparación del compuesto intermedio 1



Una mezcla de 1-(4-amino-3-nitrofenil)-2-metil-1-propanona (0,0144 mol) en ácido fórmico (4,93 ml) y formamida (18,2 ml) se agitó a 160 °C durante 15 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua enfriada con hielo, se basificó con una solución de hidróxido de amonio concentrada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad para producir 4,8 g del compuesto intermedio 1.

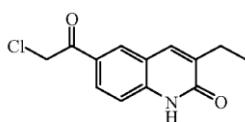
b) Preparación del compuesto intermedio 2



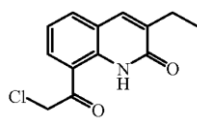
Una mezcla del compuesto intermedio 1 (0,0144 mol) en MeOH (50 ml) se hidrogenó con una presión de 3 bar durante una hora con Níquel Raney como catalizador (3,4 g). Después de la captación de H₂ (3 equiv.), el catalizador se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El producto se utilizó sin una purificación adicional, para producir 4,7 g del compuesto intermedio 2.

Ejemplo A2

10 Preparación de los compuestos intermedios 3 y 4



intermedio 3

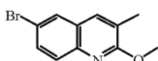


intermedio 4

Se añadió cloruro de aluminio (0,6928 mol) en porciones a una solución de cloruro de cloroacetilo (0,5196 mol) en DCM (50,2 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. Se añadió 3-etil-2(1*H*)-quinolinona (0,1732 mol) mientras la temperatura se mantenía por debajo de 30 °C. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 15 horas, se enfrió y se vertió sobre agua enfriada con hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se recogió en DCM. La solución orgánica se agitó y se filtró. El precipitado se secó, para producir 33,5 g del compuesto intermedio 3. El filtrado se extrajo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad, para producir 20,46 g del compuesto intermedio 4.

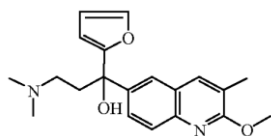
Ejemplo A3

a) Preparación del compuesto intermedio 5



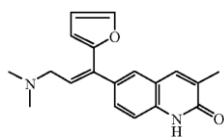
Una mezcla de 6-bromo-2-cloro-3-metilquinolina (0,04483) y CH₃ONa (0,224 mol) en MeOH (200 ml) se agitó a 70 °C durante 36 horas. La mezcla se enfrió, se vertió sobre hielo, se añadió EtOAc y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó, para producir 11 g (97%) del compuesto intermedio 5.

b) Preparación del compuesto intermedio 6



Se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (0,0619) a -60 °C en un flujo de N₂ a una mezcla del compuesto intermedio 5 (0,0476 mol) en THF (200 ml). La mezcla se agitó a -60 °C durante 1 hora. Una mezcla de 3-(dimetilamino)-1-(2-furanil)-1-propanona (0,0571 mol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 2 horas y a continuación a -40 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se utilizó sin purificación adicional, para producir 16,2 g del compuesto intermedio 6.

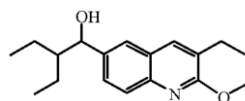
c) Preparación del compuesto intermedio 7



Una mezcla del compuesto intermedio 6 (0,0476 mol) en ácido clorhídrico 3N (254 ml) y THF (128 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se vertió sobre hielo, se basificó con una solución concentrada de hidróxido de amonio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, para producir 4 g (27%) del compuesto intermedio 7.

10 Ejemplo A4

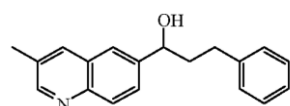
Preparación del compuesto intermedio 8



Se añadió gota a gota n-BuLi 1,6 M en hexano (0,129 mol) a -60 °C en un flujo de N₂ a una mezcla de 6-bromo-3-etil-2-metoxiquinolona (0,0996 mol) en THF (265 ml). La mezcla se agitó a -60 °C durante 1 hora. Se añadió la mezcla de 2-etilbutanal (0,119 mol) en THF (100 ml) gota a gota a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 2 horas, a continuación a -40 °C durante 1 hora, se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se utilizó sin purificación adicional, para producir 28,62 g del compuesto intermedio 8.

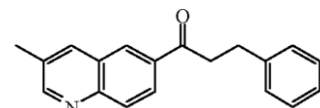
Ejemplo A5

a) Preparación del compuesto intermedio 9



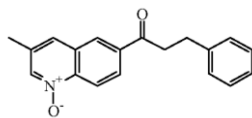
Una solución de (2-bromoetil)benceno (0,174 mol) en éter dietílico (125 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una suspensión de virutas de Mg (0,21 mol) en éter dietílico (125 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de 3-metil-6-quinolinocarboxaldehído (0,116 mol) en THF (200 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo, se filtró a través de celite y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se cristalizó en EtOAc/éter dietílico, para generar 19 g (59%) del compuesto intermedio 9.

b) Preparación del compuesto intermedio 10



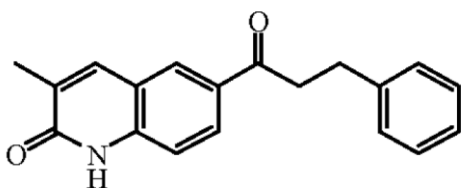
Se añadió permanganato de potasio (19 g) gota a gota a 5 °C en N₂ a una solución del compuesto intermedio 9 (0,069 mol) en DCM (300 ml) y tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó, para producir 17 g (90%) del compuesto intermedio 10.

c) Preparación del compuesto intermedio 11



- 5 Una solución de ácido 3-cloroperbenzoico (0,123 mol) en DCM (200 ml) se añadió a 5 °C en N₂ a una solución del compuesto intermedio 10 (0,062 mol) en DCM (200 ml), la mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió carbonato de potasio acuoso al 10% y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto se utilizó sin purificación adicional, para producir 18 g (100%) del compuesto intermedio 11.

10 d) Preparación del compuesto intermedio 12

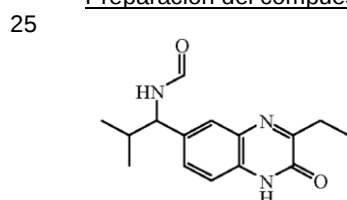


- 15 Se añadió carbonato de potasio al 10% (250 ml) a temperatura ambiente a una solución del compuesto intermedio 11 (0,062 mol) en DCM (250 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió cloruro de tosilo (0,093 mol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo (10,1 g) se recrystalizó en 2-propanona, para producir 2,8 g (72%) del compuesto intermedio 12.

20 B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

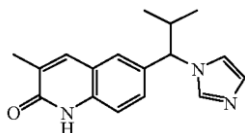
Preparación del compuesto final 1



- 30 Una mezcla del compuesto intermedio 2 (0,011 mol) y 2-oxobutanoato de etilo (0,022 mol) en EtOH (40 ml) se agitó a 60 °C durante seis horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1 y 85/15/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (1,9 g) se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/2-propanol/NH₄OH 88/12/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, para producir 0,33 g (11%) del compuesto 1, punto de fusión 204 °C.

Ejemplo B2

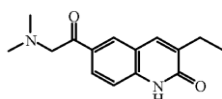
40 Preparación del compuesto final 2



Se añadió cloruro de aluminio (0,234 mol) en porciones a una solución de *N*-[4-[1-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metilpropil]fenil]-2-metil-3-fenil-2-propenamida (0,026 mol) en clorobenceno (60 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo, se basificó con NH₄OH y se extrajo con DCM. La mezcla se filtró a través de celite y se decantó el filtrado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron. El residuo (4 g) se cristalizó en MEK, para producir: 2,12 g (29%) del compuesto 2, punto de fusión 211,4 °C.

Ejemplo B3

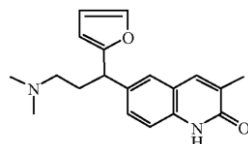
Preparación del compuesto final 3



Se añadió clorhidrato de dimetilamina (0,3 mol) en porciones a temperatura ambiente en un flujo de N₂ a una suspensión de carbonato de potasio (0,3603 mol) en DMF (300 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió cuidadosamente una mezcla del compuesto intermedio 3 (0,06 mol) y el compuesto intermedio 4 (0,06 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua enfriada con hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y el filtrado se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (16,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (4,9 g) se cristalizó en 2-propanona y MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, para producir 1,2 g del compuesto 3, punto de fusión 180 °C.

Ejemplo B4

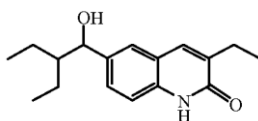
Preparación del compuesto final 4



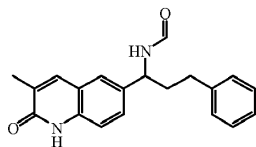
Una mezcla del compuesto intermedio 7 (0,0113 mol) en MeOH (60 ml) se hidrogenó a 40 °C con una presión de 4,8 bar durante 6 h con Pd/C al 10% (0,35 g) como catalizador. Después de la captación de H₂ (1 equiv.), el catalizador se filtró sobre celite y el filtrado se evaporó. El residuo se recogió en agua y una solución concentrada de hidróxido amonio y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,3 y 93/7/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en 2-propanona y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, para producir 0,69 g (20%) del compuesto 4.

Ejemplo B5

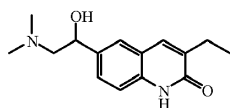
Preparación del compuesto final 5



Una mezcla del compuesto intermedio 8 (0,0996 mol) en ácido clorhídrico 3N (426 ml) y THF (274 ml) se agitó a 70 °C durante toda la noche, a continuación se vertió sobre hielo, se basificó con una solución concentrada de NH₄OH y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DCM. El precipitado se separó por filtración y se secó, para producir: 15, 21 g (56%) del compuesto 5.

Ejemplo B6Preparación del compuesto final 6

- 5 Una mezcla del compuesto intermedio 12 (0,013 mol) en formamida (61,8 ml) y ácido fórmico (30 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 36 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua enfriada con hielo y se filtró. El precipitado se lavó con agua, 2-propanona y éter dietílico. El precipitado se secó y se recrystalizó en MeOH/THF, para producir 1,74 g (40%) del compuesto 6, punto de fusión 221,3 °C.

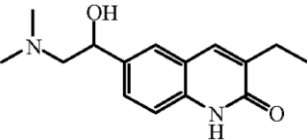
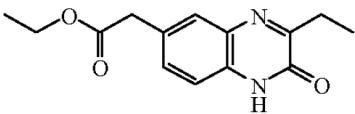
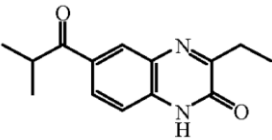
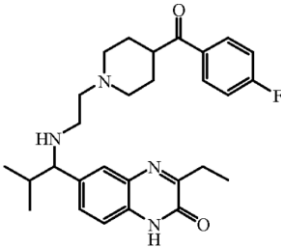
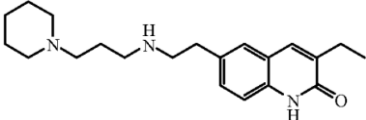
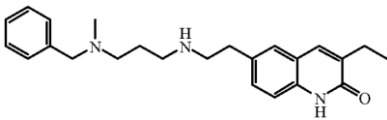
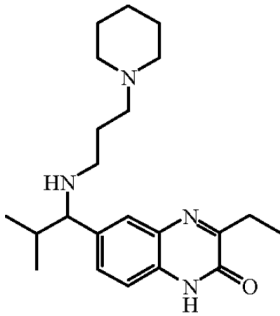
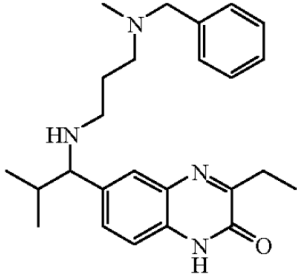
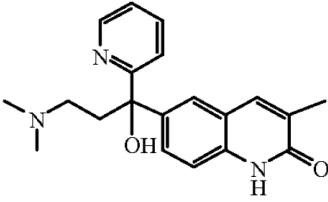
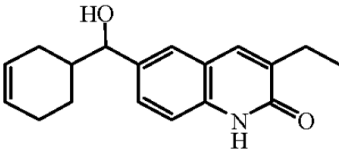
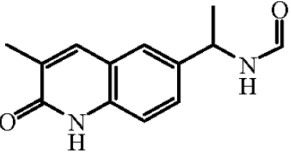
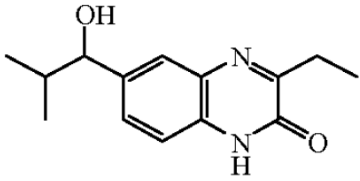
Ejemplo B7Preparación del compuesto final 7

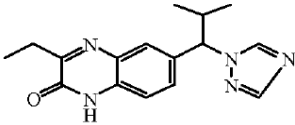
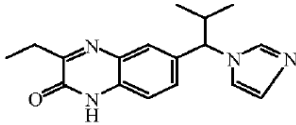
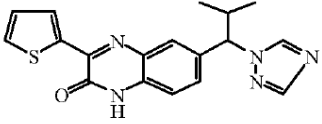
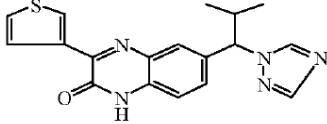
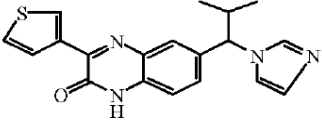
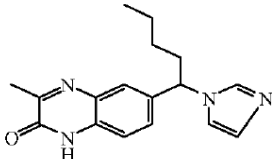
- 10 Se añadió hidrobórato de sodio (0,0151 mol) a 0 °C en un flujo de N₂ a una solución del compuesto 3 (0,0116 mol) en MeOH (50 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se vertió sobre agua. El disolvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se recogió en DCM y agua y la mezcla se extrajo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en 2-propanona y MeOH.
- 15 El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó, para producir 1,2 g del compuesto 7, punto de fusión 131 °C.

La Tabla F-1 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los Ejemplos anteriores. Se usan las siguientes abreviaturas en las tablas.

Tabla F-1:

Comp. N° 1; Ej. [B1]; p.f. 204 °C	Comp. N° 2; Ej. [B2]; p.f. 211,4 °C
Comp. N° 3; Ej. [B3]; p.f. 180 °C	Comp. N° 4; Ej. [B4]
Comp. N° 5; Ej. [B5]	Comp. N° 6; Ej. [B6]; p.f. 221,3 °C

	
Comp. N° 7; Ej. [B7]; p.f. 131 °C	Comp. N° 8; Ej. [B1]; p.f. 163 °C
	
Comp. N° 9; Ej. [B1]; p.f. 215 °C	Comp. N° 10; Ej. [B3]; p.f. 125 °C
	
Comp. N° 11; Ej. [B3]; p.f. 100 °C	HCl (1:2); Comp. N° 12; Ej. [B3]; p.f. > 260 °C
	
C ₂ H ₂ O ₄ (2:5). H ₂ O (1:1); Comp. N° 13; Ej. [B3]; p.f. 126 °C	C ₂ H ₂ O ₄ (1:2) Comp. N° 14; Ej. [B3]
	
Comp. N° 16; Ej. [B5]	Comp. N° 17; Ej. [B5]; p.f. 212 °C
	
Comp. N° 18; Ej. [B6]; p.f. 212,7 °C	Comp. N° 19; Ej. [B7]; p.f. 165 °C

	
EP0371564; Co. No. 20	EP0371564; Co. No. 21
	
EP0371564; Co. No. 22	EP0371564; Co. No. 23
	
EP0371564; Co. No. 24.	EP0371564; Co. No. 25

Ejemplo farmacológico

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

- 5 Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo en un ensayo *in vitro* basado en tecnología SPA (patentada por Amersham Pharmacia Biotech).

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

Como inductor de la actividad de la enzima PARP-1, se preparó ADN con muesca. Para esto, se disolvieron 25 mg de ADN (proveedor: Sigma) en 25 ml de tampón de ADNsa (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4; 0,5 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA); MgCl₂·6H₂O 5 mM y KCl 1 mM) a lo que se añadieron 50 µl de solución de ADNsa (1 mg/ml en NaCl 0,15 M). Después de una incubación de 90 min a 37 °C, la reacción se terminó por adición de 1,45 g de NaCl, seguido 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 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 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 en alícuotas a -20 °C. Se preparó una solución de reserva de 100 mg/ml de perlas de SPA poli(vinil tolueno) (PVT) (proveedor: Amersham) en PBS. Se preparó una solución de reserva de [³H]-NAD⁺ por adición de 120 µl de [³H]-NAD⁺ (0,1 mCi/ml, proveedor: NEN) a 6 ml de tampón de incubación (Tris/HCl 50 mM, pH 8; DTT 0,2 mM; MgCl₂ 4 mM). Se preparó una solución de NAD⁺ 4 mM (proveedor: Roche) en tampón de incubación (a partir de una solución de reserva 100 mM en agua almacenada a -20 °C). La enzima PARP-1 se produjo usando técnicas conocidas en la técnica, es decir clonación y expresión de la proteína partiendo de ADNc de hígado humano. La información concerniente a la secuencia proteica usada de la enzima PARP-1 incluyendo referencias bibliográficas se puede encontrar en la base de datos Swiss-Prot con el número de acceso principal P09874. Las histonas biotiniladas y las perlas de PVT-SPA se mezclaron y preincubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se mezcló la enzima PARP-1 (la concentración fue muy dependiente) con el ADN con muesca y la mezcla se preincubó durante 30 min a 4 °C. Se mezclaron partes iguales de esta solución de histonas/perlas de PVT-SPA y 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⁺ en cada pocillo en una microplaca de valoración 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 con muesca y 5 - 10 µg/ml para la enzima PARP-1. Después de incubación de la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente, la reacción se terminó por adición de 100 µl de NAD⁺ 4 mM en tampón de incubación (concentración final 2 mM) y las placas se mezclaron.

Se permitió que las perlas sedimentaran durante al menos 15 min. y las placas se transfirieron a un TopCountNXT™ (Packard) para la cuenta de centelleo, y los valores se expresaron como cuentas por minuto (cpm). Para cada experimento, se procesaron en paralelo controles (que contenían enzima PARP-1 y DMSO sin compuesto), una incubación de blanco (que contenía DMSO pero no enzima PARP-1 o compuesto) y muestras (que contenían enzima PARP-1 y compuesto disuelto en DMSO). Todos los compuestos sometidos a ensayo se disolvieron y se diluyeron además finalmente en DMSO. Al principio, los compuestos se sometieron a ensayo a una concentración de 10⁻⁶ M. Cuando los compuestos mostraron actividad a 10⁻⁶ M, se preparó una curva de dosis-respuesta en la que los compuestos se sometieron a ensayo con concentraciones entre 10⁻⁵ M y 10⁻⁸ M. En cada ensayo, el valor del blanco se restó tanto del control como de los valores de las muestras. La muestra de control representó la actividad máxima de la enzima PARP-1. Para cada muestra, la cantidad de cpm se expresó como un porcentaje del valor medio de cpm de los controles. Cuando fue apropiado, se calcularon los valores de CI₅₀ (concentración del fármaco necesaria para reducir la actividad de la enzima PARP-1 a un 50 % del control) usando interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel del 50 %. En el presente documento, los efectos de los compuestos de ensayo se expresan como pCI₅₀ (valor del logaritmo negativo del valor de CI₅₀). Se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida como compuesto de referencia para validar el ensayo de SPA. Los compuestos sometidos a ensayo mostraron actividad inhibitoria en la concentración de ensayo inicial de 10⁻⁶ M (véase la Tabla 2).

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

55 Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo en un ensayo de filtración *in vitro* para evaluar la actividad de PARP-1 (desencadenada por la presencia de ADN con muesca) por medio de su actividad de poli(ADP-ribosil)ación de histonas usando [³²P]-NAD como donador de ADP-ribosilo. Las histonas ribosiladas radiactivas se precipitaron en ácido trifluoroacético (TCA) en placas de filtro de 96 pocillos y se midió el [³²P] incorporado usando un contador de centelleo.

Se preparó una mezcla de histonas (solución de reserva: 5 mg/ml en H₂O), NAD⁺ (solución de reserva: 100 mM en H₂O), y [³²P]-NAD⁺ en tampón de incubación (Tris/HCl 50 mM, pH 8; DTT 0,2 mM; MgCl₂ 4 mM). También se preparó una mezcla de la enzima PARP-1 (5 - 10 µg/ml) y ADN con muesca. El ADN con muesca se preparó como se ha descrito en el ensayo de SPA *in vitro* de actividad inhibitoria de PARP-1. Se añadieron setenta y cinco µl de la mezcla de enzima PARP-1/ADN junto con 1 µl del compuesto en DMSO y 25 µl de mezcla de histonas-NAD⁺/[³²P]-

NAD⁺ por pocillo a 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 µC) para el [³²P]-NAD⁺ y 2 µg/ml para el ADN con muesca. Las placas se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente y la reacción se terminó mediante la adición de 10 µl de TCA al 100 % enfriado en hielo seguido de la adición de 10 µl de solución de BSA enfriada en hielo (1 % en H₂O). La fracción de proteína se dejó precipitar durante 10 min a 4 °C y las placas se filtraron al vacío. Las placas se lavaron posteriormente, para cada pocillo, con 1 ml de TCA al 10 % enfriado en hielo, 1 ml de TCA al 5 % enfriado en hielo 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 la cuenta de centelleo y los valores se expresaron como cuentas por minuto (cpm). Para cada experimento, se procesaron en paralelo controles (que contenían enzima PARP-1 y DMSO sin compuesto), una incubación de blanco (que contenía DMSO pero no enzima PARP-1 o compuesto) y muestras (que contenían enzima PARP-1 y compuesto disuelto en DMSO). Todos los compuestos sometidos a ensayo se disolvieron y se diluyeron además finalmente en DMSO. Al principio, los compuestos se sometieron a ensayo a una concentración de 10⁻⁵ M. Cuando los compuestos mostraron actividad a 10⁻⁵ M, se preparó una curva de dosis-respuesta en la que los compuestos se sometieron a ensayo con concentraciones entre 10⁻⁵ M y 10⁻⁸ M. En cada ensayo, el valor del blanco se restó tanto del control como de los valores de las muestras. La muestra de control representó la actividad máxima de la enzima PARP-1. Para cada muestra, la cantidad de cpm se expresó como un porcentaje del valor medio de cpm de los controles. Cuando fue apropiado, se calcularon los valores de CI₅₀ (concentración del fármaco necesaria para reducir la actividad de la enzima PARP-1 a un 50 % del control) usando interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel del 50 %. En el presente documento, los efectos de los compuestos de ensayo se expresan como pCI₅₀ (valor del logaritmo negativo del valor de CI₅₀). Se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida como compuesto de referencia para validar el ensayo de filtración. Los compuestos sometidos a ensayo mostraron actividad inhibitoria en la concentración de ensayo inicial de 10⁻⁵ M (véase la Tabla 2).

Tabla 2

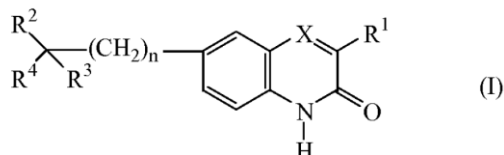
Comp. N°	SPA <i>in vitro</i> pCI ₅₀	Ensayo de filtración <i>in vitro</i> pCI ₅₀
1	6.656	
2	6.282	5.272
3	6.587	5.586
4	5.983	5.121
5	6.807	6.195
6	6.114	5
7	6.674	6.112
8	6.011	
9	6.129	
10	6.131	
11	6.485	
12	6.163	
13	6.434	
14	6.302	
15	5.901	5.441
16	6.328	5.665
17	6.704	5.834
18	5.99	5.196
19	6.127	
20	6.359	5.642
21	6.644	5.958
22	6.077	5.364
23	5.844	5.147
24	6.251	5.313
25	6	5.334

Los compuestos se pueden evaluar además en un ensayo de quimio y/o radiosensibilización celular, un ensayo que

mide la inhibición de la actividad de PARP-1 endógena en líneas de células cancerígenas y finalmente en un ensayo de radiosensibilización *in vivo*.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I),



una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

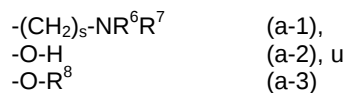
n es 0, 1 o 2;

X es N o CR⁵, en el que R⁵ es hidrógeno o tomado junto con R¹ puede formar un radical divalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

R¹ es alquilo C₁₋₆ o tienilo;

R² es hidrógeno o hidroxilo o tomado junto con R³ o R⁴ puede formar =O;

R³ es un radical seleccionado entre



en el que

s es 0, 1, 2 o 3;

R⁶ es -CHO, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilaminoalquilo C₁₋₆, piperidinilo, piperidinilalquilo C₁₋₆, piperidinilalquil C₁₋₆aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₆, tienilalquilo C₁₋₆, pirrolilalquilo C₁₋₆, arilalquil C₁₋₆piperidinilo, arilcarbonilalquilo C₁₋₆, arilcarbonilpiperidinilalquilo C₁₋₆, haloindazolilpiperidinilalquilo C₁₋₆, o

arilalquil C₁₋₆(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

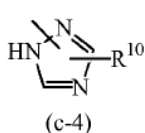
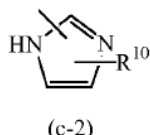
R⁸ es alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆ carbonilo o di (alquil C₁₋₆) aminoalquilo C₁₋₆,

o R³ es un grupo de fórmula



en el que

Z es un sistema de anillos heterocíclico seleccionado entre



en el que cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆alquil C₁₋₆amino;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, furanilo, piridinilo, arilalquilo C₁₋₆ o ;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆;

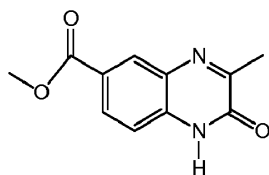
con la condición de que cuando

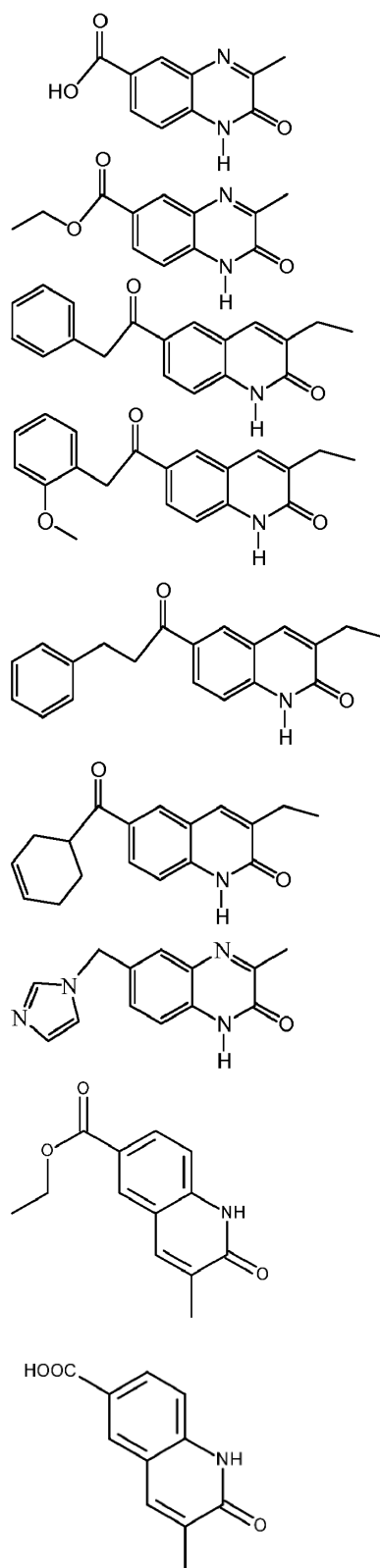
n es 0, X es N, R² es hidrógeno, R³ es un grupo de fórmula (b-1), Z es el sistema de anillos heterocíclico (c-2) o (c-4)

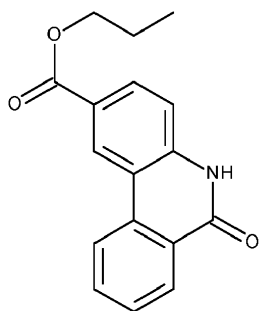
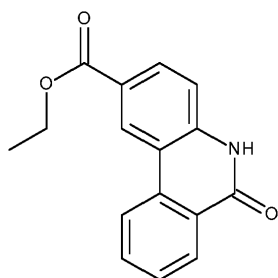
en el que dicho sistema de anillos heterocíclico Z está unido al resto de la molécula con un átomo de nitrógeno, y R¹⁰ es hidrógeno; entonces

R⁴ es distinto de alquilo C₁₋₆ o piridinilo; y

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:







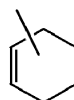
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que
 n es 0 o 1; X es N o CR⁵, en el que R⁵ es hidrógeno; s es 0, 1 o 2; R⁶ es -CHO, alquilo C₁₋₆, piperidinilalquilo C₁₋₆,
 5 arilcarbonilpiperidinilalquilo C₁₋₆ o
 arilalquilo C₁₋₆(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆; R⁸ es alquilo C₁₋₆.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y 2 en el que

n es 0; X es N o CR⁵, en el que R⁵ es hidrógeno; R¹ es alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno o hidroxilo o tomado junto con R⁴ puede formar =O; R³ es un radical seleccionado entre (a-1) o (a-2);

10 s es 0 o 1; R⁶ es -CHO o alquilo C₁₋₆; y R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 y 3 en el que el compuesto se selecciona entre el compuesto
 N° 1, el compuesto N° 5, el compuesto N° 7, el compuesto N° 3 y el compuesto N° 17 como se definen a
 continuación

15

compuesto 1	compuesto 5
compuesto 7	compuesto 3
compuesto 17.	

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R³ es un radical seleccionado entre (a-1), (a-2) o (a-3).

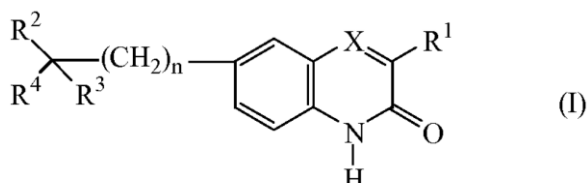
20 6. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como una medicina.

7. Una composición farmacéutica que comprende vehículos farmacéuticamente aceptables y como principio activo

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 en el que se mezclan íntimamente los vehículos farmacéuticamente aceptables y un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9. Uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para quimiosensibilización o radiosensibilización, en el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula (I)



una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que
n es 0, 1 o 2;

X es N o CR⁵, en el que R⁵ es hidrógeno o tomado junto con R¹ puede formar un radical divalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

R¹ es alquilo C₁₋₆ o tienilo;

R² es hidrógeno o hidroxilo o tomado junto con R³ o R⁴ puede formar =O;

R³ es un radical seleccionado entre



en el que

s es 0, 1, 2 o 3;

R⁶ es -CHO, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilaminoalquilo C₁₋₆, piperidinilo, piperidinilalquilo C₁₋₆, piperidinilalquil C₁₋₆aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆, tienilalquilo C₁₋₆, pirrolilalquilo C₁₋₆, arilalquil C₁₋₆piperidinilo,

arilcarbonilalquilo C₁₋₆, arilcarbonilpiperidinilalquilo C₁₋₆, haloindozolilpiperidinilalquilo C₁₋₆, o

arilalquil C₁₋₆(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

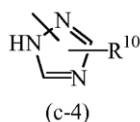
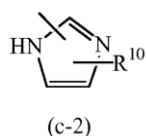
R⁸ es alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆ carbonilo o di (alquil C₁₋₆) aminoalquilo C₁₋₆,

o R³ es un grupo de fórmula



en el que

Z es un sistema de anillos heterocíclico seleccionado entre



en el que cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆alquil C₁₋₆amino;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, furanilo, piridinilo, arilalquilo C₁₋₆ o

arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el medicamento es para la quimiosensibilización.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el medicamento es para la radiosensibilización.

12. Combinación de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con un agente

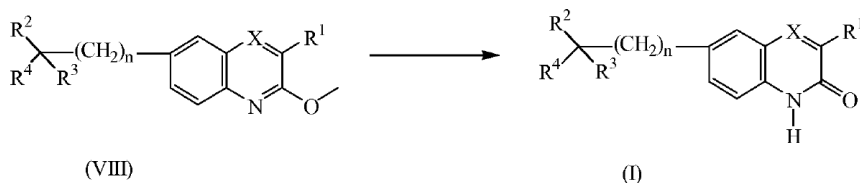
quimioterapéutico.

13. Uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para la preparación de un medicamento para la quimiosensibilización o la radiosensibilización.

5 14. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por**

a) la hidrólisis de los compuestos intermedios de fórmula (VIII), de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, sometiendo los compuestos intermedios de fórmula (VIII) a reactivos apropiados, tales como, cloruro de estaño, ácido acético y ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo tetrahydrofurano.

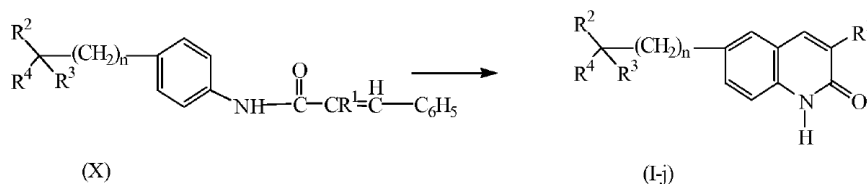
10



b) la ciclación de los compuestos intermedios de fórmula (X), de acuerdo con procedimientos de ciclación conocidos en la técnica en los compuestos de fórmula (I) en la que X es CH, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-j), preferentemente en presencia de un ácido de Lewis adecuado, por ejemplo cloruro de aluminio puro o en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, clorobenceno, metilbenceno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo triclorometano, tetraclorometano; un éter, por ejemplo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o las mezclas de tales disolventes.

15

20



c) la condensación de una orto-benzenodiamina apropiada de fórmula (XI) con un éster de fórmula (XII) en la que R^h es alquilo C₁₋₆, en compuestos de fórmula (I), en la que X es N, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-i), en presencia de un ácido carboxílico, por ejemplo ácido acético, un ácido mineral tal como, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o un ácido sulfónico tal como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-metilbenzenosulfónico.

25

