

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 581**

51 Int. Cl.:

**C07D 241/44** (2006.01)

**C07D 401/06** (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 04803192 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 1694653**

54 Título: **2-Quinolinonas/2-quinoxalinonas 6-(hetero)ciclohexilalquil sustituidas como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa**

30 Prioridad:

**10.12.2003 EP 03078918**

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

**05.04.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MABIRE, DOMINIQUE JEAN-PIERRE;  
VAN DUN, JACOBUS, ALPHONSUS JOSEPHUS;  
SOMERS, MARIA, VICTORINA FRANCISCA y  
WOUTERS, WALTER BOUDEWIJN LEOPOLD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 565 581 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/2-quinoxalinonas 6-(hetero)ciclohexilalquil sustituidas como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a inhibidores de PARP y proporciona compuestos y composiciones que contienen los compuestos descritos. Además, la presente invención proporciona compuestos para uso como inhibidores de PARP, por ejemplo como una medicina.

Antecedentes de la invención

- 10 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 nuevas poli(ADP-ribosilantes) recientemente identificadas. PARP también se denomina como poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa) polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa) sintetasa).

- 15 La PARP-1 es una proteína nuclear principal de 116 kDa que consiste en tres dominios: el dominio de unión a ADN N-terminal que contiene dos dedos de zinc, 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 de proteínas de poli(ADP-ribosa) están directa o indirectamente involucrados en el mantenimiento de la integridad del ADN. Incluyen histonas, topoisomerasas, ADN y ARN polimerasas, ADN ligasas, y endonucleasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . La proteína PARP es expresada a un nivel elevado en muchos tejidos, muy notablemente en el sistema inmune y células del corazón, cerebro y células de líneas germinales. Bajo condiciones fisiológicas normales, hay una actividad mínima de PARP. Sin embargo, el
- 20 daño del ADN provoca una activación inmediata de PARP en hasta 500 veces.

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

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

- La PARP es activada por fragmentos de ADN dañados y, una vez activada, cataliza la unión de hasta 100 unidades de ADP-ribosa a una diversidad de proteínas nucleares, que incluyen histonas y la propia PARP. Durante los esfuerzos celulares principales, la activación exhaustiva de PARP puede conducir rápidamente a un daño o muerte
- 45 celular a través del agotamiento de las reservas de energía. Como se consumen cuatro moléculas de ATP por cada molécula de  $\text{NAD}^+$  regenerada, la  $\text{NAD}^+$  se agota por la activación masiva de PARP; en los esfuerzos para volver a sintetizar  $\text{NAD}^+$ , ATP también se puede agotar.

- Se ha descrito que la activación de PARP desempeña un papel clave en la neurotoxicidad inducida tanto por NMDA como por NO. Esto se ha demostrado en cultivos corticales y en cortes hipocámpales en los que la prevención de la toxicidad está directamente correlacionada con la potencia de inhibición de PARP. El papel potencial de los
- 50 inhibidores de PARP para tratar enfermedades neurodegenerativas y traumas craneales se ha reconocido de este modo incluso aunque el mecanismo de acción exacto todavía no se ha elucidado.

- Análogamente, se ha demostrado que las inyecciones individuales de inhibidores de PARP han reducido el tamaño del infarto provocado por la isquemia y la reperfusión del músculo cardíaco o esquelético en conejos. En estos estudios, una sola inyección de 3-amino-benzamida (10 mg/kg), un minuto antes de la oclusión o un minuto antes de la reperfusión, provocó reducciones similares en el tamaño del infarto en el corazón (32-42%) mientras que la 1,5-dihidroxiisoquinolina (1 mg/kg), otro inhibidor de PARP, redujo el tamaño del infarto en un grado comparable (38-
- 55

48%). Estos resultados hacen que sea razonable suponer que los inhibidores de PARP podrían salvar un corazón previamente isquémico o una lesión por reperfusión de tejido del músculo esquelético.

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

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

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

Existen también pruebas de que los inhibidores de PARP son útiles para tratar trastornos inflamatorios intestinales, como la colitis. Específicamente, se indujo colitis en ratas mediante una administración intraluminal del hapteno ácido trinitrobenzeno sulfónico en etanol al 50%. Las ratas tratadas recibieron 3-aminobenzamida, un inhibidor específico de la actividad de PARP. La inhibición de la actividad de PARP redujo la respuesta inflamatoria y restauró la morfología y el estado energético del colon distal.

Otras pruebas sugieren que los inhibidores de PARP son útiles para tratar la artritis. Además, parece que los inhibidores de PARP son útiles para tratar la diabetes. Se ha mostrado que los inhibidores de PARP son útiles para tratar el choque endotóxico o choque séptico.

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

También se sabe que los inhibidores de PARP, tal como 3-amino-benzamida, afectan a la reparación global del ADN en respuesta, por ejemplo, a peróxido de hidrógeno o radiación ionizante.

El papel crucial de la PARP en la reparación de roturas de cadenas de ADN está bien demostrado, especialmente cuando están directamente provocadas por radiación ionizante, o indirectamente después de una reparación enzimática de lesiones de ADN inducidas por agentes metilantes, inhibidores de topoisomerasas I y otros agentes quimioterapéuticos como cisplatino y bleomicina. Una diversidad de estudios usando ratones “genosuprimidos”,

modelos de inhibición trans-dominante (sobre-expresión del dominio de unión de ADN), inhibidores antisentido y de peso molecular pequeño, han demostrado el papel de PARP en la reparación y supervivencia de células después de la inducción del daño al ADN. La inhibición de la actividad enzimática de PARP debería de conducir a una sensibilidad mejorada de las células tumorales hacia los tratamientos que dañan el ADN.

- 5 Se ha dado a conocer que los inhibidores de PARP son eficaces a la hora de radio-sensibilizar células tumorales (hipóxicas), y son eficaces evitando que las células tumorales se recuperen del daño potencialmente letal y subletal del ADN después de una terapia de radiación, supuestamente por su capacidad para evitar que se vuelvan a unir las cadenas rotas de ADN y por afectar a varias rutas de señalización del daño al ADN.

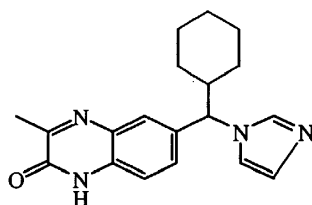
- 10 Los inhibidores de PARP han sido usados para tratar el cáncer. Además, la patente U.S. n° 5.177.075 expone diversas isoquinolinas usadas para aumentar los efectos letales de la radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos sobre células tumorales. Weltin et al., "Effect of 6(5-fenantridone), an Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells", *Oncol. Res.*, 6:9, 399-403 (1994), exponen la inhibición de la actividad de PARP, la proliferación reducida de células tumorales, y un efecto sinérgico considerable cuando las células tumorales son conjuntamente tratadas con un fármaco alquilante.

- 15 Se ha publicado una revisión amplia y reciente del estado de la técnica por Li y Zhang en *IDrugs* 2001, 4(7): 804-812.

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

Antecedente de la técnica anterior

- 25 El documento EP 371564, publicado el 6 de junio de 1990, describe derivados de quinolina, quinazolina o quinoxalina (1H-azol-1-ilmetil) sustituidos. Los compuestos descritos suprimen la eliminación plasmática de ácidos retinoicos. Más en particular, se describe 6-(ciclohexil-1H-imidazol-1-ilmetil)-3-metil-2(1H)-quinoxalinona (Compuesto A).

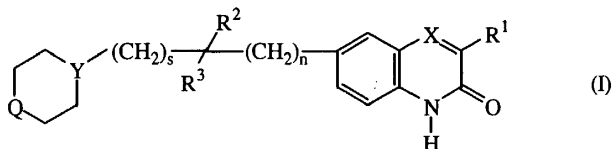


Compuesto A

30

Descripción de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

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

- 35 n es 0 o 1;

s es 0 o 1;

X es -N= o -CR<sup>4</sup>=, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno o tomado junto con R<sup>1</sup> puede formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

Y es -N< o -CH<;

Q es -NH-, -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CHR<sup>5</sup>-, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o haloindazolilo;

R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub> o tienilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

5 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> o un radical seleccionado de

-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (a-1),

-O-H (a-2),

-O-R<sup>8</sup> (a-3),

-S-R<sup>9</sup> (a-4),

10 o

-C≡N (a-5),

en los que

15 R<sup>6</sup> es -CHO, alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxilo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino-alquilo de C<sub>1-6</sub>, piperidinil-alquilo de C<sub>1-6</sub>, piperidinil-alquil C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquilo de C<sub>1-6</sub>, tienilalquilo de C<sub>1-6</sub>, pirrolilalquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alquil C<sub>1-6</sub>-piperidinilo, arilcarbonilalquilo de C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilpiperidinilalquilo de C<sub>1-6</sub>, haloindazolilpiperidinilalquilo de C<sub>1-6</sub>, o aril-alquil C<sub>1-6</sub>-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>8</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>; y

20 R<sup>9</sup> es di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>;

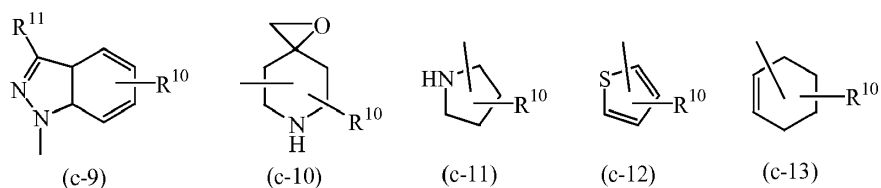
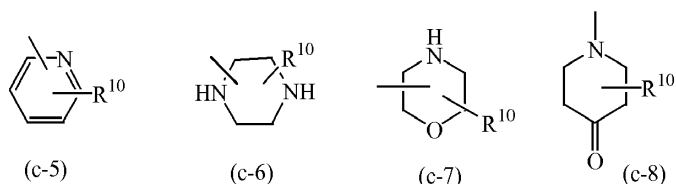
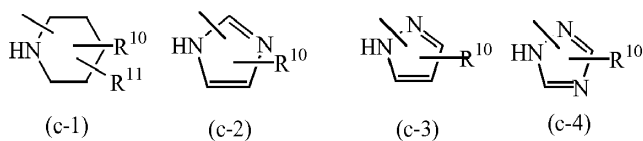
o R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula

-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z- (b-1),

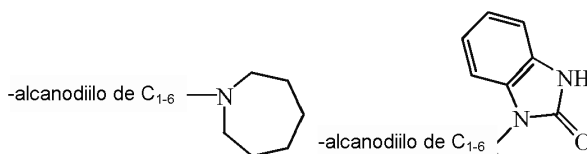
en el que

t es 0, 1 o 2;

25 Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de



en el que cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, hidroxilo,



alquil C<sub>1-6</sub>-oxialquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, di(fenil-alqueno de C<sub>2-6</sub>), piperidinil-alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-10</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, ariloxi(hidroxi)alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloindazolilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alqueno de C<sub>2-6</sub>, morfolino, alquil C<sub>1-6</sub>-imidazolilo, o piridinil-alquil C<sub>1-6</sub>-amino;

- 5 cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno, hidroxilo, piperidinilo o arilo;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo, alquilo de C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>1-6</sub>-oxi.

Siempre que el sistema anular heterocíclico Z contenga un resto -CH<sub>2</sub>-, -CH=, o -NH-, los sustituyentes R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> o el resto de la molécula se pueden unir al átomo de carbono o de nitrógeno, en cuyo caso se sustituye uno o ambos átomos de hidrógeno.

- 10 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.

- 15 Como se usa en las definiciones anteriores y en lo sucesivo en el presente documento, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo de C<sub>1-6</sub> define radicales hidrocarbonados 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-metilmetilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo; alcanodiilo de C<sub>1-6</sub> define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada bivalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo y los isómeros ramificados de los mismos tales como 2-metilpentanodiilo, 3-metilpentanodiilo, 2,2-dimetilbutanodiilo, 2,3-dimetilbutanodiilo; trihalometilo define metilo que contiene tres sustituyentes halo idénticos o diferentes, por ejemplo trifluorometilo; alqueno de C<sub>2-6</sub> define radicales hidrocarbonados 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 cicloalquilo de C<sub>3-10</sub> incluye grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen de 3 a 10 carbonos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

- 30 La expresión "sal de adición" comprende las sales que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar con bases orgánicas o inorgánicas tales como aminas, bases de metal alcalino y bases de metal alcalino-térreo, 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).

- 35 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 como se mencionan 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; ácidos fosfóricos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico.

- 45 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 alcalino-térreo, 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 o lisina.

- 50 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.

5 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 de los metales del segundo grupo principal del sistema periódico, 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 del sistema periódico, tales como, por ejemplo, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, y cinc.

10 La expresión formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I), como se ha usado anteriormente en el presente documento, define todos los posibles compuestos que están compuestos por los mismos átomos enlazados 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 de otro modo, 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. Como es habitual en farmacología, un enantiómero puede tener una actividad farmacológica mejor que el otro. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como en una mezcla entre sí estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

20 Se pretende que las formas de *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I) comprendan aquellos compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al denominado *N*-óxido, particularmente aquellos *N*-óxidos en los que uno o más de los nitrógenos de piperidina, piperazina o piridazinilo están *N*-oxidados.

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.

25 Los compuestos descritos en el documento EP 371564 suprimen la eliminación plasmática de ácidos retinoicos. Inesperadamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibitoria de PARP.

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

- 30 a) X es -N= o -CH=;
- b) R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- c) R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4) o un grupo de fórmula (b-1);
- d) R<sup>6</sup> es di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- 35 e) R<sup>7</sup> es hidrógeno;
- f) R<sup>8</sup> es di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- g) t es 0 o 2;
- h) Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de (c-1), (c-5), (c-6), (c-8), (c-10), (c-12) o (c-13);
- 40 i) cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxil, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, morfolino, alquil C<sub>1-6</sub>-imidazolilo, o piridinil-alquil C<sub>1-6</sub>-amino;
- j) cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno o hidroxil; y
- k) arilo es fenilo.

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

- 45 a) n es 0;
- b) X es CH;
- c) Q es -NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CHR<sup>5</sup>-, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxil, o aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- d) R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>;

e)  $R^2$  es hidrógeno;

f)  $R^3$  es hidrógeno, hidroxilo o un grupo de fórmula (b-1);

g) t es 0;

h) Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de (c-8) o (c-13);

5 i) cada  $R^{10}$  es independientemente hidrógeno;

j) arilo es fenilo.

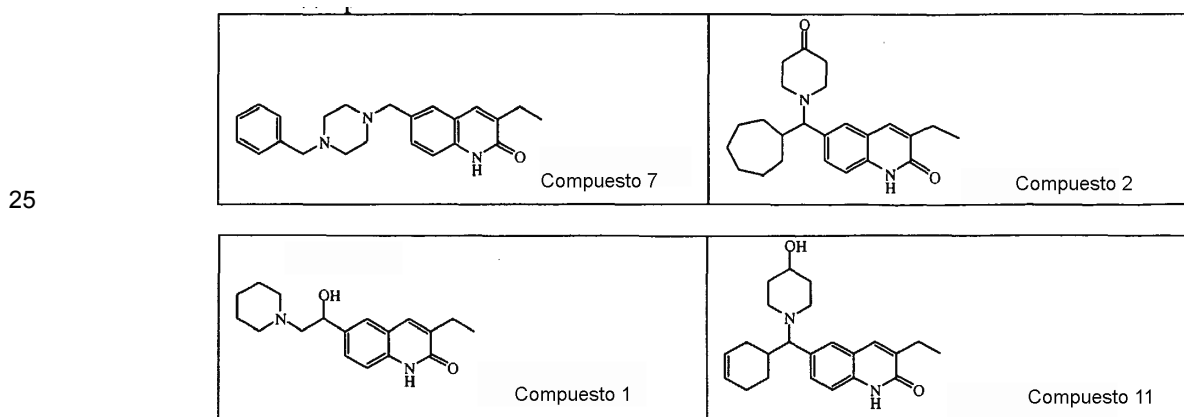
Un tercer grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I), el primer grupo de compuestos interesantes o el segundo grupo de compuestos interesantes en los que Z es un sistema anular heterocíclico distinto del sistema anular heterocíclico de fórmula (c-2) o (c-4).

10 Un grupo de compuestos preferidos consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en la que X es -N= o -CH=;  $R^1$  es alquilo de  $C_{1-6}$ ;  $R^3$  es hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4) o un grupo de fórmula (b-1);  $R^6$  es di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino-alquilo de  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$ -oxi-alquilo de  $C_{1-6}$ ;  $R^7$  es hidrógeno;  $R^8$  es di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino-alquilo de  $C_{1-6}$ ; t es 0 o 2; Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de (c-1), (c-5), (c-6), (c-8), (c-10), (c-12) o (c-13); cada  $R^{10}$  es independientemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ -oxi-alquilo de  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ -oxi-alquilo  $C_{1-6}$ -amino, morfolino, alquilo  $C_{1-6}$ -imidazolilo, o piridinil-alquilo  $C_{1-6}$ -amino; cada  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno o hidroxilo; y arilo es fenilo.

15 Un grupo adicional de compuestos preferidos consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en la que n es 0; X es CH; Q es -NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CHR<sup>5</sup>-, en el que  $R^5$  es hidrógeno, hidroxilo, o aril-alquilo de  $C_{1-6}$ ;  $R^1$  es alquilo de  $C_{1-6}$ ;  $R^2$  es hidrógeno;  $R^3$  es hidrógeno, hidroxilo o un grupo de fórmula (b-1); t es 0; Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de (c-8) o (c-13); cada  $R^{10}$  es independientemente hidrógeno; y arilo es fenilo.

20 Un grupo incluso adicional de compuestos preferidos consiste en aquellos compuestos de fórmula (I), el grupo de compuestos preferidos o el grupo adicional de compuestos preferidos en los que Z es un sistema anular heterocíclico distinto del sistema anular heterocíclico de fórmula (c-2) o (c-4).

Los compuestos más preferidos son el compuesto nº 7, el compuesto nº 2, el compuesto nº 1 y el compuesto nº 11.

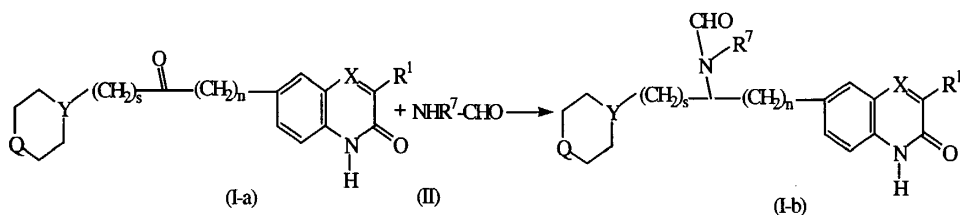


Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según los métodos generales descritos en el documento EP 371564.

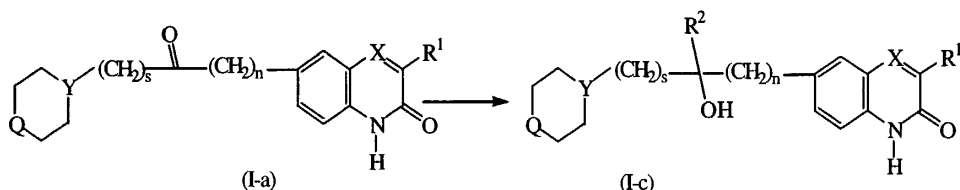
30 Un número de tales métodos de preparación se describirán en lo sucesivo en el presente documento con más detalle. Otros métodos para obtener compuestos finales de fórmula (I) se describen en los ejemplos.

35 Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  es hidrógeno y  $R^3$  es -NR<sup>7</sup>-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.

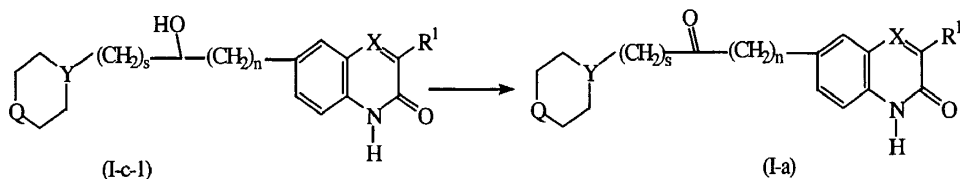




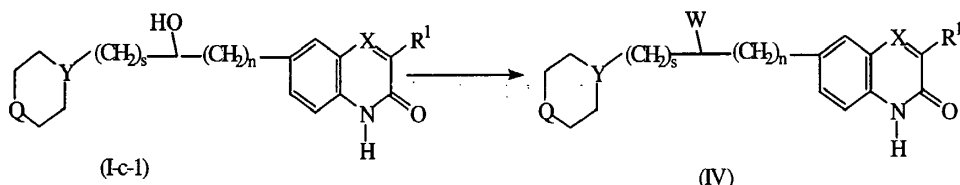
5 Los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  es hidroxilo, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-c), se pueden preparar por conversión del resto cetona de los compuestos de fórmula (I-a) en un grupo hidroxilo, con un reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro sódico en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



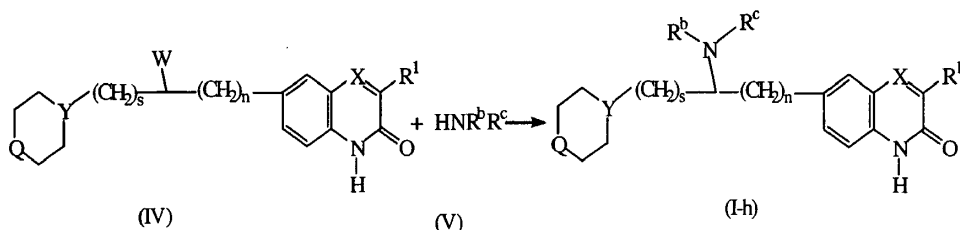
10 Los compuestos de fórmula (I-a) se pueden preparar por conversión de los compuestos de fórmula (I-c), en la que  $R^2$  es hidrógeno, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-c-1), en presencia de un oxidante adecuado tal como trióxido de cromo y un ácido tal como ácido sulfúrico,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



15 Los intermedios de fórmula (IV), en la que W es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, cloro, bromo, metanosulfoniloxi o bencenosulfoniloxi 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 metanosulfoniloxi o cloruro de bencenosulfoniloxi, o un reactivo halogenante tal como por ejemplo  $POCl_3$  o  $SOCl_2$ .



20 Los compuestos de fórmula (I), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que  $R^b$  es como se define en  $R^6$  y  $R^c$  es como se define en  $R^7$ , o  $R^b$  y  $R^c$ , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un sistema anular heterocíclico apropiado como se define en Z, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-h), se pueden preparar por reacción de un intermedio de fórmula (IV) con un 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.

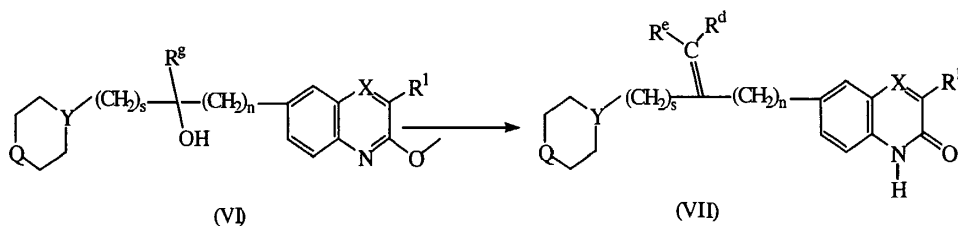


25 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir entre sí vía reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupos funcionales. Algunas de tales transformaciones ya se describen anteriormente en el presente documento. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos al ácido carboxílico o alcohol correspondiente; hidrólisis de amidas a los ácidos carboxílicos o aminas correspondientes; hidrólisis de nitrilos a las

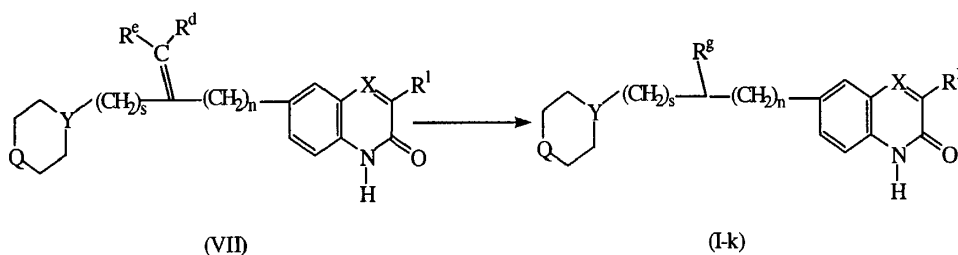
5 amidas correspondientes; los grupos amino en imidazol o fenilo se pueden sustituir mediante un hidrógeno por reacciones de diazotación conocidas en la técnica y desplazamiento subsiguiente del grupo diazo por hidrógeno; los alcoholes se pueden convertir en ésteres y éteres; las aminas primarias se pueden convertir en aminas secundarias o terciarias; los dobles enlaces se pueden hidrogenar al enlace sencillo correspondiente; 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:

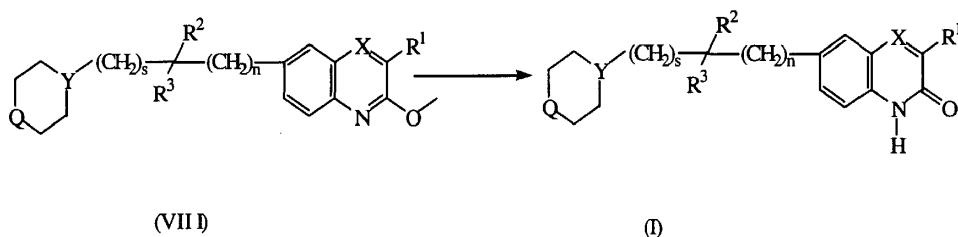
- (i) conversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (I) diferente;
  - 10 (ii) conversión de un compuesto de fórmula (I) en la correspondiente sal aceptable o el N-óxido del mismo;
  - (iii) conversión de una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de un compuesto de fórmula (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 del mismo.
- 15 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 anular heterocíclico apropiado como se define en Z, se pueden preparar por hidrólisis de los intermedios de fórmula (VI), en la que  $R^3$  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  $R^g$ , de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, tales como agitación del intermedio (VI) en una disolución acuosa de ácido en presencia de un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano. Un ácido apropiado es por ejemplo ácido clorhídrico.



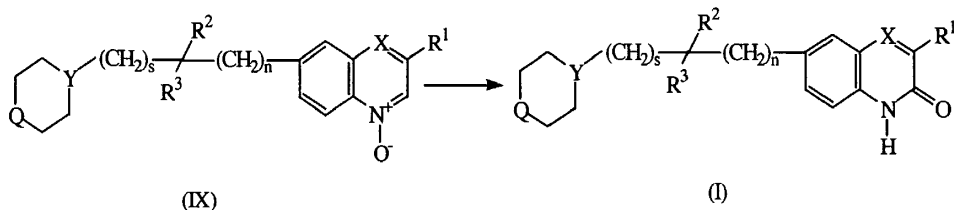
25 Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  es hidrógeno y  $R^g$  es como se ha definido anteriormente, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-k), se pueden preparar partiendo de los intermedios de fórmula (VII), mediante una hidrogenación selectiva de dicho intermedio con un agente reductor apropiado tal como, por ejemplo, con un catalizador de metal noble, tal como platino sobre carbón vegetal, paladio sobre carbón vegetal, y similar, y un reductor apropiado tal como hidrógeno en un disolvente adecuado tal como metanol.



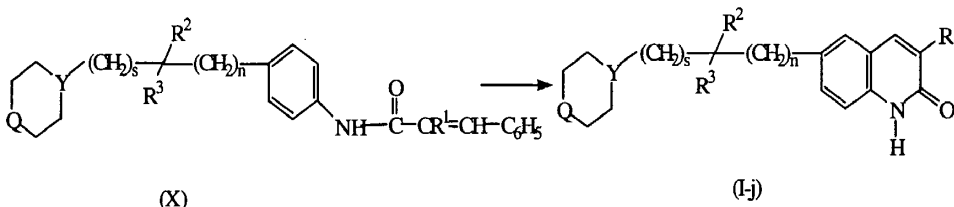
30 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por hidrólisis de los compuestos intermedios de fórmula (VIII), de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, sometiendo los intermedios de fórmula (VIII) a los reactivos apropiados, tales como, cloruro de estaño, ácido acético y ácido clorhídrico,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



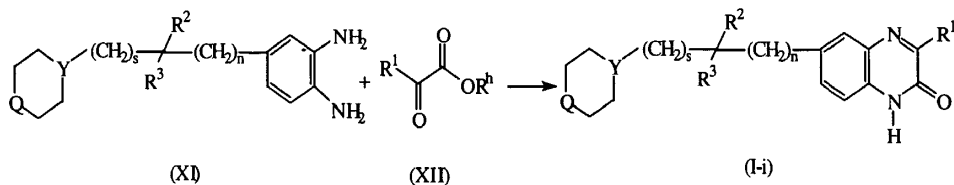
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar partiendo de N-óxidos de fórmula (IX) por conversión de los intermedios de fórmula (IX) en presencia de un reactivo adecuado tal como carbonato sódico o anhídrido acético y, cuando sea apropiado, en un disolvente tal como diclorometano.



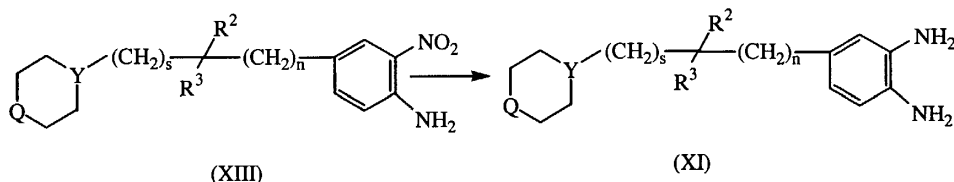
5 Los compuestos de fórmula (I) en la que X es CH, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-j), también se pueden obtener por ciclación de un intermedio de fórmula (X). La reacción de ciclación de los intermedios de fórmula (X) se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos 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; hidrocarburos halogenados, por ejemplo triclorometano, tetraclorometano, y similares; un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano; o las mezclas de tales disolventes. Las temperaturas algo elevadas, preferentemente entre 70°-100°C, y la agitación pueden aumentar la velocidad de reacción.



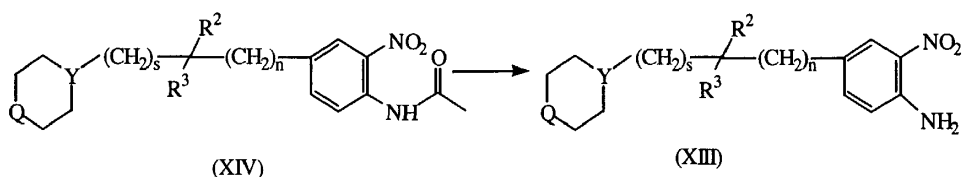
15 Los compuestos de fórmula (I), en la que X es N, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-i), se pueden obtener por condensación de una orto-bencenodiamina apropiada de fórmula (XI) con un éster de fórmula (XII) en la que R<sup>n</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>. La condensación 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, 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. Las temperaturas algo elevadas pueden ser apropiadas para aumentar la velocidad de reacción y en algunos casos la reacción se puede llevar a cabo incluso a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El agua que se libera durante la condensación se puede eliminar de la mezcla mediante destilación azeotrópica, u otros métodos de destilación.



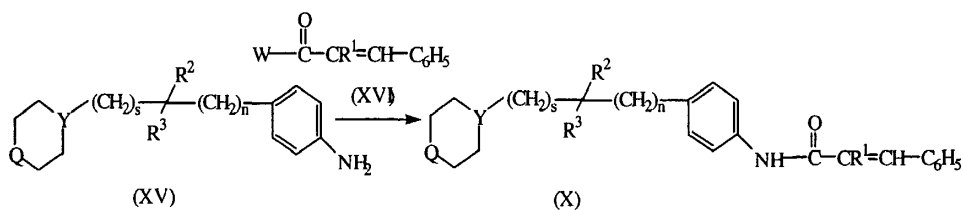
25 Los intermedios de fórmula (XI) se pueden preparar mediante una reacción de reducción de nitro a amina partiendo de un intermedio de fórmula (XIII) en presencia de un catalizador metálico tal como níquel Raney y un reductor apropiado tal como hidrógeno en un disolvente adecuado tal como metanol.



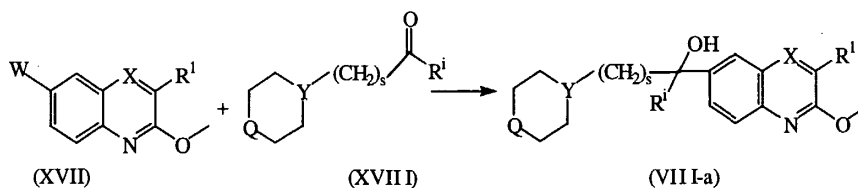
30 Los intermedios de fórmula (XIII) se pueden preparar por hidrólisis de los intermedios de fórmula (XIV), de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, tales como agitación del intermedio (XIV) en una disolución acuosa de ácido en presencia de un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano.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



Los 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.



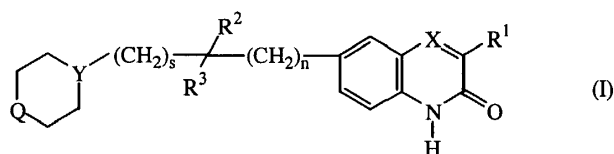
5 Los intermedios de fórmula (VIII) en la que n es 0, R<sup>2</sup> es hidrógeno o hidroxilo y, cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno, entonces R<sup>3</sup> es hidroxilo, denominados en el presente documento intermedios de fórmula (VIII-a) se pueden preparar tratando un intermedio de fórmula (XVII), en 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 haciendo reaccionar dicho intermedio con un intermedio de fórmula (XVIII) en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o un radical como se define en R<sup>3</sup>.



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

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

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 descritos en el presente documento, en el que dichos compuestos son un compuesto de fórmula (I)



20 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 o 1;

s es 0 o 1;

25 X es -N= o -CR<sup>4</sup>=, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno o tomado junto con R<sup>1</sup> puede formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

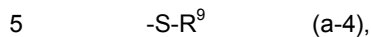
Y es -N< o -CH<;

Q es -NH-, -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CHR<sup>5</sup>-, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o haloindazolilo;

R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub> o tienilo;

30 R<sup>2</sup> es hidrógeno, o tomado junto con R<sup>3</sup> puede formar =O;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> o un radical seleccionado de



o



en el que

10 R<sup>6</sup> es -CHO, alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminoalquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino-alquilo de C<sub>1-6</sub>, piperidinil-alquilo de C<sub>1-6</sub>, piperidinil-alquil C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquilo de C<sub>1-6</sub>, tienilalquilo de C<sub>1-6</sub>, pirrolilalquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alquil C<sub>1-6</sub>-piperidinilo, arilcarbonilalquilo de C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilpiperidinilalquilo de C<sub>1-6</sub>, haloindazolilpiperidinilalquilo de C<sub>1-6</sub>, o aril-alquil C<sub>1-6</sub>(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

15 R<sup>8</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>9</sup> es di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>;

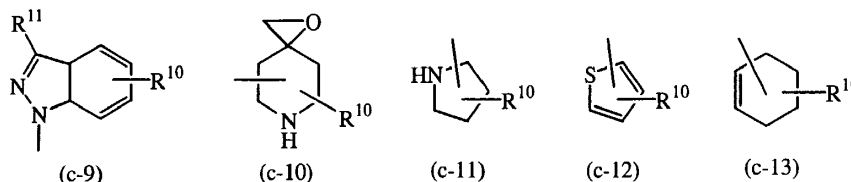
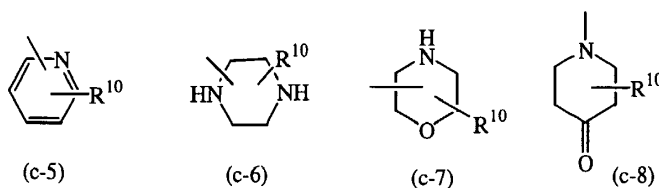
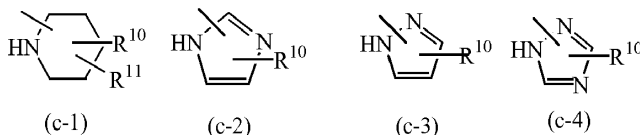
o R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula



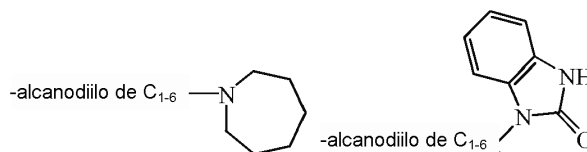
en el que

20 t es 0, 1 o 2;

Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de



25 en el que cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, hidroxi,



alquil C<sub>1-6</sub>-oxialquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, di(fenil-alqueno de C<sub>2-6</sub>), piperidinil-alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-10</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, ariloxi(hidroxi)alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloindazolilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alqueno de C<sub>2-6</sub>, morfolino, alquil C<sub>1-6</sub>-imidazolilo, o piridinil-alquil C<sub>1-6</sub>-amino;

cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno, hidroxilo, piperidinilo o arilo;

5 arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo, alquilo de C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>1-6</sub>-oxi.

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

10 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma sal de adición de base o de ácido, como el ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente para una administración por vía oral, rectal, percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, o alcoholes en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, o agentes disgregantes en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, disoluciones inyectables en las que el vehículo comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, o agentes de suspensión. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo 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 a 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 cantidad predeterminada del ingrediente 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, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, o cucharadas, y múltiplos segregados de las mismas.

40 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 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.

50 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 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 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 retiniana, choque séptico (tal como choque 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 células tumorales (hipóxicas). 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.

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 del 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 desmielinizante y trastorno neurológico relacionado con neurodegeneración.

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

La expresión "prevenir la neurodegeneración" incluye la capacidad 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 "radiosensibilizador", como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con radiación ionizante. Las enfermedades que son tratables con radiación ionizante incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos, y células cancerosas. La presente invención también contempla el tratamiento mediante radiación ionizante de otras enfermedades no enumeradas en el presente documento.

El término "quimiosensibilizador", como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o promover 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 cancerosas. 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 contra el cáncer", expresión la cual también engloba "agentes anticrecimiento 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 suprarrenal, 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 de 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 "radiosensibilizadores" y/o "quimiosensibilizadores".

Se sabe que los radiosensibilizadores aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a los efectos tóxicos de la radiación ionizante. En la bibliografía se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores, incluyendo: los radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol, y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan 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 cancerosas y promueven 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), bromodesoxicidina, 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 promueven la incorporación de los radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de compuestos terapéuticos, nutrientes, y/u oxígeno a 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), interleucina 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 promueven la incorporación de los quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de compuestos terapéuticos, nutrientes, y/u oxígeno a 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 marcador se puede seleccionar del grupo que consiste en un radioisótopo, marcador de espín, marcador antigénico, marcador enzimático, grupo fluorescente o un grupo quimioluminiscente.

Los expertos en la técnica podrían 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. Puede 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, 0,5 a 500 mg, y en particular 1 mg a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

#### Parte experimental

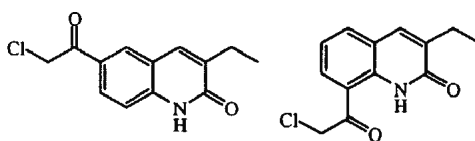
Aquí, en lo sucesivo, "BuLi" se define como butil-litio, "DCM" se define como diclorometano, "DIPE" se define como éter diisopropílico, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "DMSO" se define como dimetilsulfóxido, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "EtOH" se define como etanol, "MEK" se define como metil etil cetona, "MeOH" se define como metanol y "THF" se define como tetrahidrofurano.

#### A. Preparación de los compuestos intermedios

##### Ejemplo A1

a) Preparación de intermedios 1 y 2



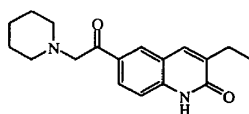


intermedio 1

intermedio 2

5 Se añadió cloruro de aluminio (0,6928 moles) en porciones a una disolución de cloro-cloruro de acetilo (0,5196 moles) en DCM (50,2 ml) mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 30°C. Se añadió 3-etil-2(1H)-quinolinona (0,1732 moles) mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 30°C. La mezcla se agitó y se puso a reflujo durante 15 horas, se enfrió y se vertió en agua con hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se recogió en DCM. La disolución orgánica se agitó y se filtró. El precipitado se secó, produciendo 33,5 g de intermedio 1. El filtrado se extrajo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó hasta sequedad, produciendo 20,46 g de intermedio 2.

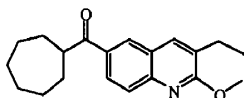
## b) Preparación del intermedio 3



10 Se añadió piperidina (0,24 moles) gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de intermedio 1 e intermedio 2 en DMF (300 ml). La mezcla se agitó durante 5 min., se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (39,14 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,2). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. Parte (3,7 g) del residuo (13,8 g) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó, produciendo 3 g de intermedio 3, punto de fusión 190°C.

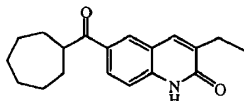
**Ejemplo A2**

## a) Preparación del intermedio 4



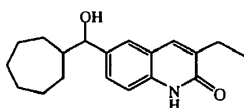
20 Se añadió gota a gota nBuLi 1,6M en hexano (0,0764 moles) a -60°C bajo un caudal de N<sub>2</sub> a una mezcla de 6-bromo-3-etil-2-metoxi-quinolina (0,0694 moles) en THF (185 ml). La mezcla se agitó a -60°C durante 1 hora, y después se añadió gota a gota a -60°C a una mezcla de N-metoxi-N-metil-cicloheptanocarboxamida (0,0694 moles) en éter dietílico (100 ml). La mezcla se agitó a -60°C durante 1 hora, después se llevó hasta 0°C, se vertió en una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, produciendo 21,61 g (cuant.) de intermedio 4.

## b) Preparación del intermedio 5



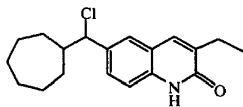
30 Una mezcla de intermedio 4 (0,0694 moles) en ácido clorhídrico 3N (317 ml) y THF (159 ml) se agitó y se puso a reflujo toda la noche. La mezcla se vertió en hielo, se basificó con una disolución concentrada de NH<sub>4</sub>OH y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, produciendo 17,59 g (85%) de intermedio 5.

## c) Preparación del intermedio 6



35 Se añadió hidrobórato de sodio (0,0296 moles) en porciones a 0°C bajo un caudal de N<sub>2</sub> a una mezcla de intermedio 5 (0,0591 moles) en MeOH (176 ml). La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con DCM. El precipitado se separó por filtración y se secó. El producto se usó sin purificación adicional, produciendo 6,38 g (36%) de intermedio 6.

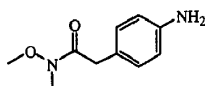
## d) Preparación del intermedio 7



5 Se añadió intermedio 6 (0,0213 moles) en porciones a 0°C a cloruro de tionilo (32 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto se usó sin purificación adicional, produciendo 6,77 g (cuant.) de intermedio 7.

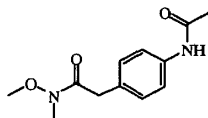
**Ejemplo A3**

## a) Preparación del intermedio 8



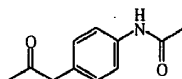
10 Una mezcla de *N*-metoxi-*N*-metil-4-nitro-bencenoacetamida (0,534 moles) en MeOH (1200 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo una presión de 3 bares durante 1 hora con níquel Raney (60 g) como catalizador. Tras la captación de H<sub>2</sub> (3 equiv), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó, produciendo 102 g (98%) de intermedio 8.

## b) Preparación del intermedio 9



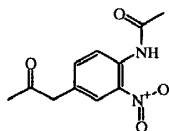
15 Se añadió anhídrido de acetilo (1,36 moles) gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla de intermedio 8 (0,525 moles) en DCM (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (151,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 32 g (26%) de intermedio 9.

## c) Preparación del intermedio 10



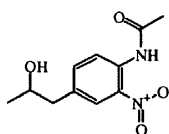
25 Se añadió metil-litio 1,6M (74 ml) a 0°C bajo un caudal de N<sub>2</sub> a una mezcla de intermedio 9 (0,059 moles) en THF (210 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 90 min., se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 7 g (33%) de intermedio 10.

## d) Preparación del intermedio 11



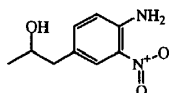
30 Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (5,6 ml) a una temperatura por debajo de 30°C a una mezcla de intermedio 10 (0,037 moles) en anhídrido de acetilo (100 ml). La mezcla se agitó a una temperatura por debajo de 30°C durante 1 hora, se vertió en agua con hielo, se basificó con una disolución concentrada de NH<sub>4</sub>OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 4 g de intermedio 11.

## e) Preparación del intermedio 12



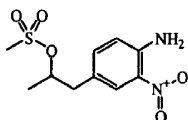
Se añadió en porciones hidrobórato de sodio (0,0187 moles) a 5°C a una mezcla de intermedio 11 (0,017 moles) en MeOH (50 ml). La mezcla se agitó a 5°C, se hidrolizó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 4,2 g (cuant.) de intermedio 12.

5 f) Preparación del intermedio 13



Una mezcla de intermedio 12 (0,0176 moles) en hidróxido de sodio 2N (65 ml), THF (25 ml) y EtOH (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 3 g (86%) de intermedio 13.

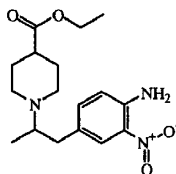
10 g) Preparación del intermedio 14



Se añadió trietilamina (0,03 moles) a temperatura ambiente a una mezcla de intermedio 13 (0,015 moles) en DCM (40 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,015 moles) a 0°C bajo un caudal de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente. El producto se usó sin purificación adicional, produciendo (cuant.) intermedio 14.

15

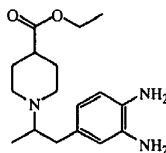
h) Preparación del intermedio 15



Una mezcla de intermedio 14 (0,015 moles), 4-piperidincarboxilato de etilo (0,045 moles) y carbonato de potasio (0,045 moles) en acetonitrilo (100 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 15 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,7 g (14%) de intermedio 15.

20

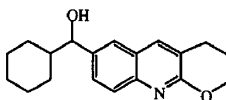
i) Preparación del intermedio 16



25 Una mezcla de intermedio 15 (0,002 moles) en MeOH (50 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo una presión de 3 bares durante 1 hora con níquel Raney (0,7 g) como catalizador. Tras la captación de H<sub>2</sub> (3 equiv), el catalizador se filtró a través de celita, se lavó con MeOH y una pequeña cantidad de DCM, y el filtrado se evaporó, produciendo 0,65 g (cuant.) de intermedio 16.

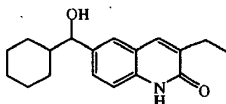
**Ejemplo A4**

30 Preparación del intermedio 17



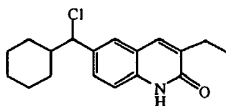
5 Se añadió gota a gota a  $-60^{\circ}\text{C}$  nBuLi 1,6 M en hexano (0,148 moles) bajo un caudal de  $\text{N}_2$  a una mezcla de 6-bromo-3-etil-2-metoxi-quinolina (0,114 moles) en THF (500 ml), y la mezcla se agitó a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se añadió gota a gota a  $-60^{\circ}\text{C}$  ciclohexanocarboxaldehído (0,137 moles) en THF (100 ml), se agitó a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, y después se agitó adicionalmente a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La mezcla se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, produciendo 34,13 g (cuant.) de intermedio 17.

b) Preparación del intermedio 18



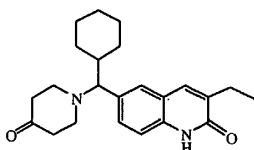
10 Una mezcla de intermedio 17 (0,114 moles) en ácido clorhídrico 3N (250 ml) y THF (250 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió, y se añadió DCM (200 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto se usó sin purificación adicional, produciendo 12,5 g (39%) de intermedio 18.

c) Preparación del intermedio 19



15 Se añadió intermedio 18 (0,035 moles) en porciones a  $0^{\circ}\text{C}$  a cloruro de tionilo (56,23 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración, se lavó varias veces con éter dietílico y se recrystalizó en agua y DCM. La mezcla se agitó durante 15 horas. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 7,9 g (75%) de intermedio 19.

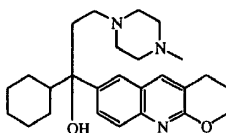
d) Preparación del intermedio 20



20 Una disolución de hidrocloreto de 4,4-piperidindiol (0,0651 moles) y carbonato de potasio (0,217 moles) en DMF (250 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo un caudal de  $\text{N}_2$  durante 10 min. Se añadió lentamente una disolución de intermedio 19 (0,0434 moles) en DMF (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a  $70^{\circ}\text{C}$  durante una hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (1500 ml).  
 25 El precipitado se separó por filtración, se lavó varias veces con agua fría y se secó. El producto se usó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional. Una parte (3 g) del residuo (13,8 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  99/1/0,1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo (2,9 g) se cristalizó en MEK/DIPE, se separó por filtración y se secó, produciendo 2,85 g de intermedio 20.

### 30 Ejemplo A5

a) Preparación del intermedio 21



35 Se añadió gota a gota a  $-60^{\circ}\text{C}$  nBuLi 1,6M en hexano (0,0516 moles) bajo un caudal de  $\text{N}_2$  a una mezcla de 6-bromo-3-etil-2-metoxi-quinolina (0,043 moles) en THF (115 ml). La mezcla se agitó a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Se añadió gota a gota a  $-60^{\circ}\text{C}$  una mezcla de 1-ciclohexil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-propanona (0,043 moles) en THF (103 ml). La mezcla se agitó a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, se llevó hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , se vertió en una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,2 y 90/10/0,2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 3,7 g (20%) de intermedio 21.  
 40

b) Preparación del intermedio 22

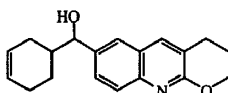


residuo (2,7 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 1,6 g de intermedio 27, punto de fusión 78°C.

### Ejemplo A7

#### a) Preparación del intermedio 28

5

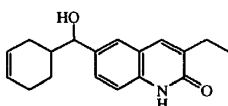


10

Se añadió a -78°C nBuLi 1,6M en hexano (0,224 moles) bajo un caudal de N<sub>2</sub> a una disolución de 6-bromo-3-etil-2-metoxi-quinolina (0,188 moles) en THF (500 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota a -78°C una mezcla de 3-ciclohexeno-1-carboxaldehído (0,182 moles) en THF (500 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas, después se llevó hasta 0°C, se hidrolizó y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (58,9 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 μm) (eluyente: DCM/EtOAc 96/4). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 40,5 g (72%) de intermedio 28.

#### b) Preparación del intermedio 29

15

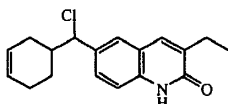


20

Una mezcla de intermedio 28 (0,131 moles) en ácido clorhídrico 3N (400 ml) y THF (400 ml) se agitó a 60°C toda la noche y después se basificó con carbonato de potasio sólido. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM y se secó. El filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DCM. El precipitado se separó por filtración y se secó. Parte (1,5 g) del residuo (16,5 g) se recogió en MeOH. La mezcla se agitó toda la noche. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 0,72 g de intermedio 29, punto de fusión 212°C.

#### c) Preparación del intermedio 30

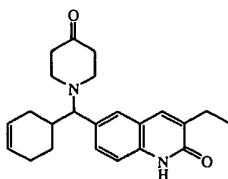
25



Se añadió lentamente a 0°C intermedio 29 (0,053 moles) a cloruro de tionilo (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió varias veces en DCM. El disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, produciendo 16 g (cuant.) de intermedio 30.

#### d) Preparación del intermedio 31

30

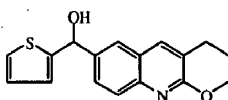


35

Una disolución de hidrocloreto de 4,4-piperidindiol (0,079 moles) y carbonato de potasio (0,265 moles) en DMF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo un caudal de N<sub>2</sub> durante 10 min. Se añadió lentamente una disolución de intermedio 30 (0,053 moles) en DMF (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó varias veces con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (19,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,2). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 11,4 g (59%) de intermedio 31.

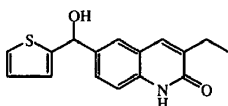
### Ejemplo A8

#### a) Preparación del intermedio 32



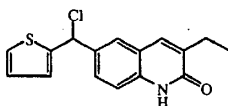
- 5 Se añadió gota a gota a  $-60^{\circ}\text{C}$  nBuLi 1,6M en hexano (0,154 moles) bajo un caudal de  $\text{N}_2$  a una mezcla de 6-bromo-3-etil-2-metoxi-quinolina (0,118 moles) en THF (314 ml), y la mezcla se agitó a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se añadió gota a gota a  $-60^{\circ}\text{C}$  2-tiofenocarboxaldehído (0,142 moles) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, después a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se vertió en una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, produciendo 35,37 g (cuant.) de intermedio 32.

b) Preparación del intermedio 33



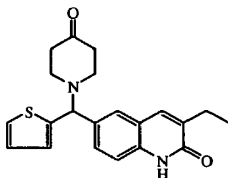
- 10 Una mezcla de intermedio 32 (0,118 moles) en ácido clorhídrico 3N (426 ml) y THF (274 ml) se agitó a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 6 horas. La mezcla se vertió en hielo, se basificó con una disolución concentrada de  $\text{NH}_4\text{OH}$  y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 9,3 g (28%) de intermedio 33.

15 c) Preparación del intermedio 34



Se añadió intermedio 33 (0,0322 moles) en porciones a  $0^{\circ}\text{C}$  a cloruro de tionilo (46 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto se usó sin purificación adicional, produciendo 9,78 g (cuant.) de intermedio 34.

20 d) Preparación del intermedio 35

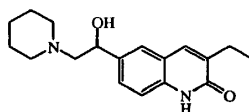


- 25 Se añadió carbonato de potasio (0,161 moles) a una mezcla de hidrocloreuro de 4,4-piperidindiol (0,0483 moles) en acetonitrilo (74 ml). La mezcla se agitó bajo un caudal de  $\text{N}_2$  durante 15 min. Se añadió una mezcla de intermedio 34 (0,0322 moles) en acetonitrilo (98 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a  $60^{\circ}\text{C}$  toda la noche, después se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,46 g (4%) de intermedio 35.

B. Preparation de los compuestos finales

30 **Ejemplo B1**

Preparación del compuesto 1

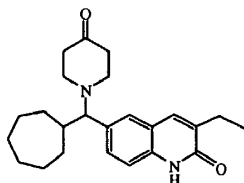


- 35 Se añadió hidrobórato de sodio (0,0318 moles) a  $0^{\circ}\text{C}$  bajo un caudal de  $\text{N}_2$  a una disolución de intermedio 3 (0,0245 moles) en MeOH (80 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió agua (10 ml). El disolvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se recogió en DCM y agua, y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. Parte (3 g) del residuo (7,5 g) se cristalizó en 2-

propanona y una pequeña cantidad de MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 2,69 g de compuesto 1, punto de fusión 172°C.

### Ejemplo B2

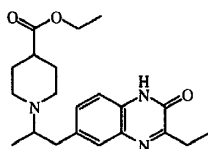
Preparación del compuesto 2



5 Se añadió carbonato de potasio (0,107 moles) a una mezcla de hidrocloreto de 4,4-piperidindiol (0,032 moles) en acetonitrilo (49 ml). La mezcla se agitó bajo un caudal de N<sub>2</sub> durante 15 min. Se añadió una mezcla de intermedio 7 (0,0213 moles) en acetonitrilo (68 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas, después se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98,5/1,5/0,1). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 4,16 g (51%) de compuesto 2, punto de fusión 218°C.

### Ejemplo B3

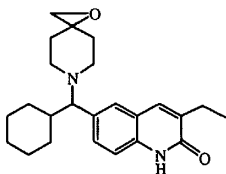
Preparación del compuesto 3



15 Una mezcla de intermedio 16 (0,002 moles) y 2-oxobutanoato de etilo (0,004 moles) en EtOH (15 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 2,5 horas, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (0,9 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/2-propanol/NH<sub>4</sub>OH 85/15/1). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 0,054 g de compuesto 3, punto de fusión 163°C.

### Ejemplo B4

Preparación del compuesto 4

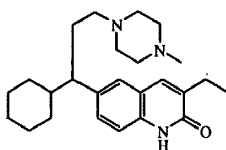


25 Una mezcla de hidruro de sodio (0,42 g) en THF (10,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, el THF se separó por decantación. Se añadieron DMSO (32 ml) y después yoduro de trimetilsulfoxonio (0,013 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió lentamente intermedio 20 (0,0114 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en 2-propanona/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo se recristalizó en 2-propanona/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 1,54 g (36%) de compuesto 4, punto de fusión 200°C.

### Ejemplo B5

Preparación del compuesto 5

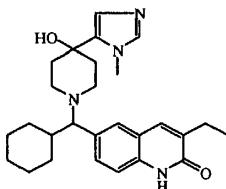




Una mezcla de intermedio 22 (0,00623 moles) en MeOH (25 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo una presión de 3 bares durante 8 horas con Pd/C al 10% (0,25 g) como catalizador. Tras la captación de H<sub>2</sub> (1 equiv.), el catalizador se filtró a través de celita, y el filtrado se evaporó. El residuo se recogió en agua y una disolución concentrada de NH<sub>4</sub>OH, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 94/6/0,3). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 1,07 g (43%) de compuesto 5, punto de fusión 181°C.

### 10 Ejemplo B6

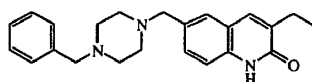
Preparación del compuesto 6



Se añadió gota a gota a -70°C nBuLi 1,6M en hexano (21,32 ml) bajo un caudal de N<sub>2</sub> a una mezcla de 1-metil-1H-imidazol (0,0341 moles) en THF (28 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min. Se añadió clorotrietil-silano (0,0341 moles). La mezcla se llevó hasta la temperatura ambiente. Se añadió gota a gota a -70°C nBuLi 1,6 M en hexano (21,32 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, y después se llevó hasta -15°C. Se añadió gota a gota a -70°C una mezcla de intermedio 20 (0,0136 moles) en THF (50 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 94/6/0,5). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 5,05 g (83%) de compuesto 6, punto de fusión 194°C.

### Ejemplo B7

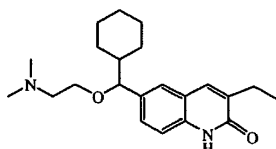
Preparación del compuesto 7



Una mezcla de intermedio 27 (0,00319 moles) en ácido clorhídrico 6N (70 ml) se agitó a 80°C durante 30 min., se vertió en agua (50 ml) y carbonato de potasio sólido. La mezcla se agitó durante 10 min. El precipitado se separó por filtración, se enjuagó con agua y se secó, produciendo 0,9 g (78%) de compuesto 7, punto de fusión 194°C.

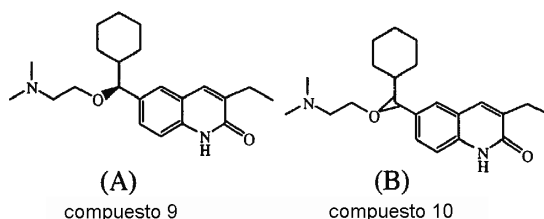
### Ejemplo B8

30 a) Preparación del compuesto 8



Una mezcla de intermedio 19 (0,0164 moles) en 2-(dimetilamino)-etanol (50 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (16 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 94/6/0,5). Las fracciones puras se recogieron. La mezcla se dejó cristalizar durante varios días (resultó una precipitación). El precipitado se separó por filtración, se recogió en éter de petróleo, se separó por filtración y se secó, produciendo 2,8 g (48%) de compuesto 8, punto de fusión 122°C.

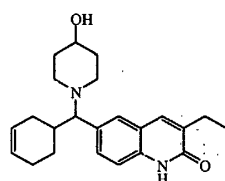
b) Preparación de los compuestos 9 y 10



5 El compuesto 8 (0,02244 moles) se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/2-propanol 88/12; columna: CHIRALPAK AD). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en hexano y éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 2,2 g de compuesto 9, punto de fusión 115°C, y 2,02 g de compuesto 10, punto de fusión 115°C.

### Ejemplo B9

Preparación del compuesto 11

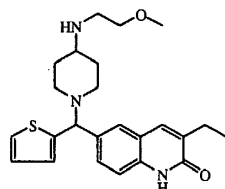


10 Se añadió en porciones a 0°C cianotrihidroborato de sodio (0,02 moles) bajo un caudal de N<sub>2</sub> a una disolución de intermedio 31 (0,02 moles) y 2-metoxi-etanamina (0,024 moles) en MeOH (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (9,7 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 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, produciendo 0,63 g de compuesto 11, punto de fusión 196°C.

15

### Ejemplo B10

Preparación del compuesto 12



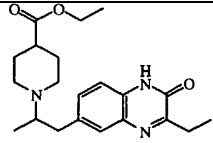
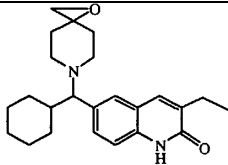
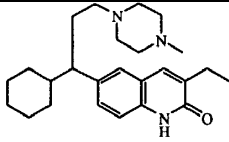
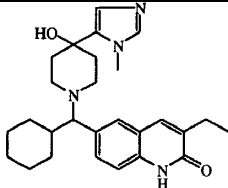
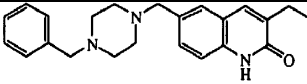
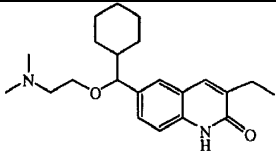
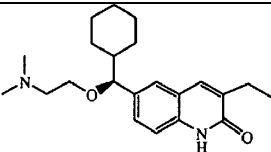
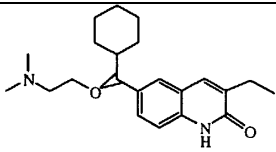
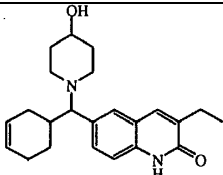
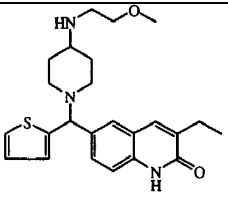
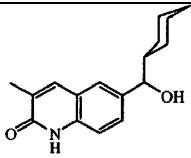
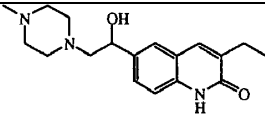
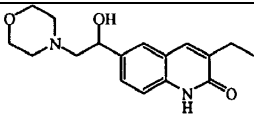
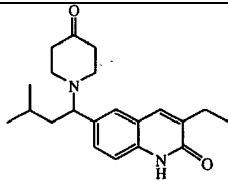
20 Se añadió cianotrihidroborato de sodio (0,00126 moles) a 0°C a una mezcla de intermedio 35 (0,00126 moles) y 2-metoxi-etanamina (0,00151 moles) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se vertió en hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/0,1). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en MEK y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 0,22 g (41%) de compuesto 12.

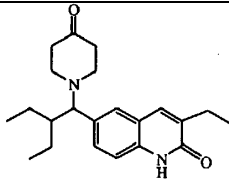
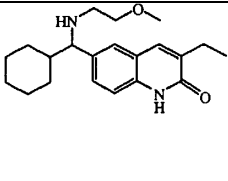
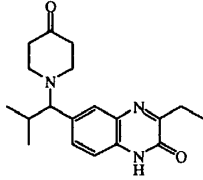
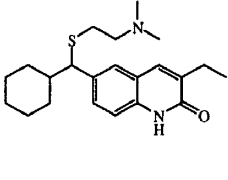
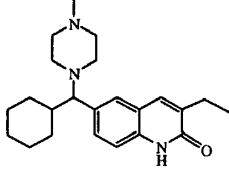
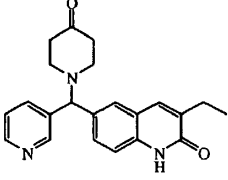
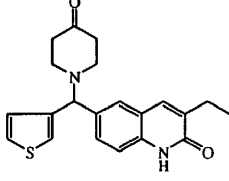
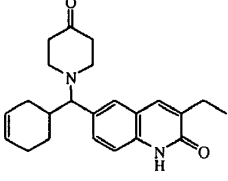
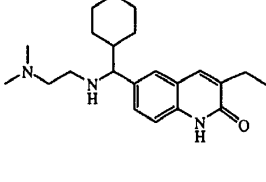
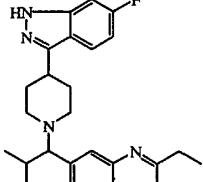
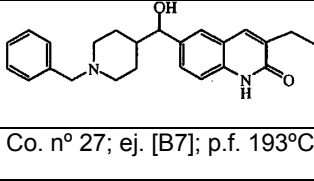
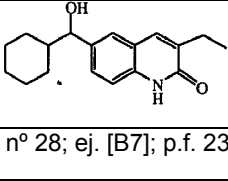
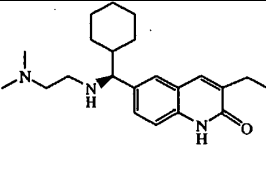
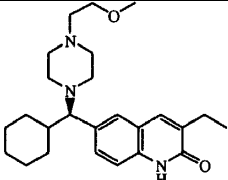
25

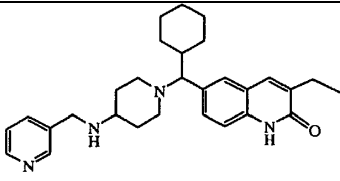
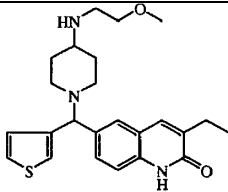
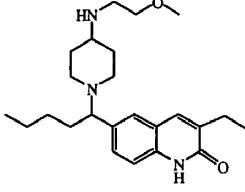
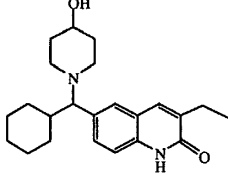
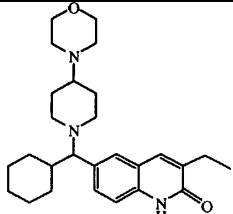
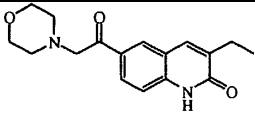
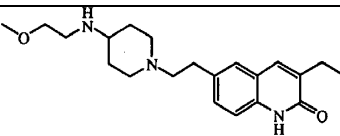
La Tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon según uno de los Ejemplos anteriores.

Tabla F-1

Co. nº 1; ej. [B1]; p.f. 172°C	Co. nº 2; ej. [B2]; p.f. 218°C

	
Co. n° 3; ej. [B3]; p.f. 163°C	Co. n° 4; ej. [B4]; p.f. 200°C
	
Co. n° 5; ej. [B5]; p.f. 181°C	Co. n° 6; ej. [B6]; p.f. 194°C
	
Co. n° 7; ej. [B7]; p.f. 194°C	Co. n° 8; ej. [B8]; p.f. 115°C
	
(A); Co. n° 9; ej. [B8]; p.f. 115°C	(B); Co. n° 10; ej. [B8]; p.f. 115°C
	
Co. n° 11; ej. [B9]; p.f. 196°C	Co. n° 12; ej. [B10]; p.f. 148°C
	
Co. n° 13; ej. [B1]; p.f. 242.2°C	Co. n° 14; ej. [B1]; p.f. 176°C
	
Co. n° 15; ej. [B1]; p.f. 175°C	Co. n° 16; ej. [B2]; p.f. 180°C

	
Co. n° 17; ej. [B2]; p.f. 181°C	Co. n° 18; ej. [B2]; p.f. 100°C
	
Co. n° 19; ej. [B2]; p.f. 136°C	Co. n° 20; ej. [B2]; p.f. 126°C
	
Co. n° 21; ej. [B2]; p.f. 228°C	Co. n° 22; ej. [B2]; p.f. 184°C
	
Co. n° 23; ej. [B2]; p.f. 213°C	Co. n° 24; ej. [B2]; p.f. 203°C
	
Co. n° 25; ej. [B2]; p.f. 154°C	Co. n° 26; ej. [B2]; p.f. 152°C
	
Co. n° 27; ej. [B7]; p.f. 193°C	Co. n° 28; ej. [B7]; p.f. 230°C
	
(A); Co. n° 29; ej. [B8]; p.f. 106°C	(A); .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2). H <sub>2</sub> O (1:1); Co. n° 30; ej. [B8]; p.f. 196°C

	
Co. n° 31; ej. [B10]	Co. n° 32; ej. [B10]; p.f. 144°C
	
.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2) .H <sub>2</sub> O (1:1); Co. n° 33; ej. [B10]; p.f. 235°C	Co. n° 34; ej. [B10]; p.f. 198°C
	
Co. n° 35; Ej.; p.f. 222°C	Co. n° 36; ej. [B10]; p.f. 216°C
	
Co. n° 37; ej. [B10]; p.f. 132°C	

### Ejemplo farmacológico

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

5 Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo en un ensayo *in vitro* basado en tecnología de SPA (patentada por Amersham Pharmacia Biotech). En principio, el ensayo se basa en la tecnología de SPA bien probada 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 [<sup>3</sup>H]-nicotinamida adenina dinucleótido ([<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup>) como dador de ADP-ribosilo.

10 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 ADNasa (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4; 0,5 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA); MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O 5 mM y KCl 1 mM) al que se añadieron 50 µl de disolución de ADNasa (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 dividió en alícuotas 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 disolución madre de 100 mg/ml de perlas de SPA poli(vinil tolueno) (PVT) (proveedor: Amersham) en PBS. Se preparó una disolución madre de [<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup> por adición de 120 µl de [<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup> (0,1 mCi/ml, proveedor: NEN) a 6 ml de tampón de incubación (Tris/HCl 50 mM, pH 8; DTT 0,2 mM; MgCl<sub>2</sub> 4 mM). Se preparó una disolución de NAD<sup>+</sup> 4 mM (proveedor: Roche) en tampón de incubación (a partir de una disolución madre 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. La enzima PARP-1 (la concentración

25

dependió del lote) se mezcló con el ADN con muesca, y la mezcla se preincubó durante 30 min. a 4°C. Se mezclaron partes iguales de esta disolución de histonas/perlas de PVT-SPA y disolución 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 [<sup>3</sup>H]-NAD<sup>+</sup> por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Las concentraciones finales en la mezcla de incubación fueron 2 µg/ml para las histonas biotiniladas, 2 mg/ml para las perlas de PVT-SPA, 2 µg/ml para el ADN con muesca y entre 5-10 µg/ml para la enzima PARP-1. Después de incubar la mezcla durante 15 min. a temperatura ambiente, la reacción se terminó por adición de 100 µl de NAD<sup>+</sup> 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 el recuento por centelleo, y los valores se expresaron como recuentos por minuto (cpm). Para cada experimento, se procesaron en paralelo controles (que contenían enzima PARP-1 y DMSO sin compuesto), una incubación en 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<sup>-6</sup> M. Cuando los compuestos mostraron actividad a 10<sup>-6</sup> M, se preparó una curva de dosis-respuesta en la que los compuestos se sometieron a ensayo a concentraciones entre 10<sup>-5</sup> M y 10<sup>-8</sup> M. En cada ensayo, el valor del blanco se restó tanto de los valores de control como 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 IC<sub>50</sub> (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 pIC<sub>50</sub> (valor del logaritmo negativo del valor de IC<sub>50</sub>). Se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida como compuesto de referencia para validar el ensayo de SPA. Los compuestos sometidos a ensayo mostraron actividad inhibitora a la concentración de ensayo inicial de 10<sup>-6</sup> M (véase la Tabla 2).

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

Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo en un ensayo de filtración *in vitro* que evalúa 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 [<sup>32</sup>P]-NAD como dador de ADP-ribosilo. Las histonas ribosiladas radiactivas se precipitaron mediante ácido tricloroacético (TCA) en placas de filtro de 96 pocillos, y se midió el [<sup>32</sup>P] incorporado usando un contador de centelleo.

Se preparó una mezcla de histonas (disolución madre: 5 mg/ml en H<sub>2</sub>O), NAD<sup>+</sup> (disolución madre: 100 mM en H<sub>2</sub>O), y [<sup>32</sup>P]-NAD<sup>+</sup> en tampón de incubación (Tris/HCl 50 mM, pH 8; DTT 0,2 mM; MgCl<sub>2</sub> 4 mM). 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* para la actividad inhibitora 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<sup>+</sup>/<sup>32</sup>P]-NAD<sup>+</sup> por pocillo de una placa de filtro de 96 pocillos (0,45 µm, proveedor: Millipore). Las concentraciones finales en la mezcla de incubación fueron 2 µg/ml para las histonas, 0,1 mM para el NAD<sup>+</sup>, 200 µM (0,5 µCi) para el [<sup>32</sup>P]-NAD<sup>+</sup> 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 disolución de BSA enfriada en hielo (1% en H<sub>2</sub>O). La fracción de proteína se dejó precipitar durante 10 min. a 4°C, y las placas se filtraron a 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 disolución de centelleo (Microscint 40, Packard) a cada pocillo, y las placas se transfirieron a un TopCountNXT™ (proveedor: Packard) para el recuento por centelleo, y los valores se expresaron como recuentos por minuto (cpm). Para cada experimento, se procesaron en paralelo controles (que contenían enzima PARP-1 y DMSO sin compuesto), una incubación en 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<sup>-5</sup> M. Cuando los compuestos mostraron actividad a 10<sup>-5</sup> M, se preparó una curva de dosis-respuesta en la que los compuestos se sometieron a ensayo a concentraciones entre 10<sup>-5</sup> M y 10<sup>-8</sup> M. En cada ensayo, el valor del blanco se restó tanto de los valores de control como 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 IC<sub>50</sub> (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 pIC<sub>50</sub> (valor del logaritmo negativo del valor de IC<sub>50</sub>). Se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida como compuesto de referencia para validar el ensayo de filtración. Los compuestos sometidos a ensayo mostraron actividad inhibitora a la concentración de ensayo inicial de 10<sup>-5</sup> M (véase la Tabla 2).

Tabla 2

Co. nº	SPA in vitro pIC50	Ensayo de filtración in vitro pIC50
1	6,483	6,457
2	6,634	6,246
3	6,065	
4	6,523	5,817
5	6,295	5,296
6	6,294	5,87
7	7,024	
8	6,059	5,172
9	6,212	5,359
10	<6	
11	6,735	6,105
12	6,726	5,644
14	6,411	5,735
15	6,54	5,595
16	6,639	5,735
17	6,417	5,592
18	6,125	5,524
19	6,121	
20	6,222	5,735
21	6,045	
22	6,703	5,928
23	6,634	5,898
24	6,557	5,875
25	5,956	5,221
26	6,271	
27	6,744	5,657
28	6,54	5,502
29	6,075	5,266
30	5,894	5,037
31	6,064	5,083
32	6,707	5,548
33	6,08	5,376

## ES 2 565 581 T3

34	6,069	5,615
35	6,194	5,468
36	6,246	5,584
37	6,069	

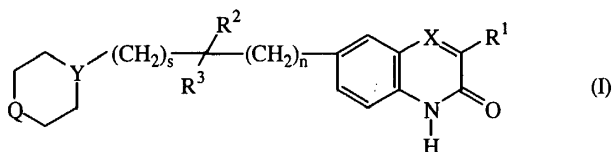
Los compuestos pueden ser evaluados adicionalmente en un ensayo celular de quimio- y/o radiosensibilización, un ensayo que mida la inhibición de la actividad de PARP-1 endógena en estirpes celulares de cáncer, y finalmente en un ensayo de radiosensibilización *in vivo*.

5



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



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

5 n es 0 o 1;

s es 0 o 1;

X es -N= o -CR<sup>4</sup>=, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno o tomado junto con R<sup>1</sup> puede formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

Y es -N< o -CH<;

10 Q es -NH-, -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CHR<sup>5</sup>-,

en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o haloindazolilo;

R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub> o tienilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> o un radical seleccionado de

-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (a-1),

-O-H (a-2),

-O-R<sup>8</sup> (a-3),

-S-R<sup>9</sup> (a-4),

20 o

-C≡N (a-5),

en los que

25 R<sup>6</sup> es -CHO, alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxilo-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino-alquilo de C<sub>1-6</sub>, piperidinil-alquilo de C<sub>1-6</sub>, piperidinil-alquil C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquilo de C<sub>1-6</sub>, tienilalquilo de C<sub>1-6</sub>, pirrolilalquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alquil C<sub>1-6</sub>-piperidinilo, arilcarbonilalquilo de C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilpiperidinilalquilo de C<sub>1-6</sub>, haloindazolilpiperidinilalquilo de C<sub>1-6</sub>, o aril-alquil C<sub>1-6</sub>-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>8</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>; y

30 R<sup>9</sup> es di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>;

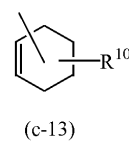
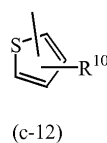
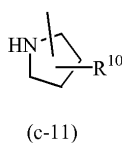
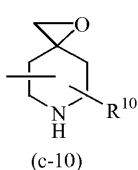
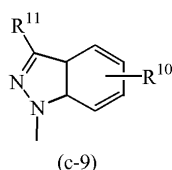
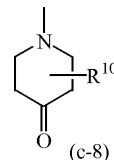
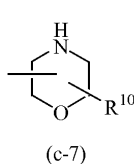
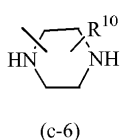
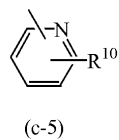
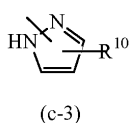
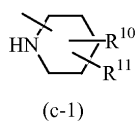
o R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula

-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z (b-1),

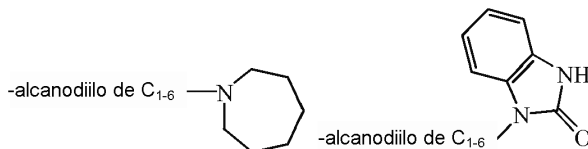
en el que

t es 0, 1 o 2;

35 Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de



en el que cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, hidroxilo,



5 alquilo C<sub>1-6</sub>-oxialquilo de C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-oxi-alquilo C<sub>1-6</sub>-amino, di(fenil-alqueno de C<sub>2-6</sub>), piperidinil-alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, ariloxi(hidroxilo)alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloindazolilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alqueno de C<sub>2-6</sub>, morfolino, alquilo C<sub>1-6</sub>-imidazolilo, o piridinil-alquilo C<sub>1-6</sub>-amino;

cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno, hidroxilo, piperidinilo o arilo;

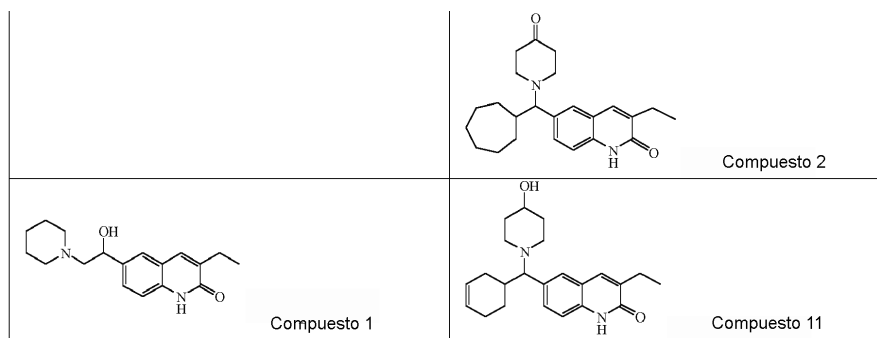
arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo, alquilo de C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>-oxi.

10 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que X es -N= o -CH=; R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4) o un grupo de fórmula (b-1); R<sup>6</sup> es di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>-oxi-alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sup>7</sup> es hidrógeno; R<sup>8</sup> es di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>; t es 0 o 2; Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de (c-1), (c-5), (c-6), (c-8), (c-10), (c-12) o (c-13); cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-oxi-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-oxi-alquilo C<sub>1-6</sub>-amino, morfolino, alquilo C<sub>1-6</sub>-imidazolilo, o piridinil-alquilo C<sub>1-6</sub>-amino; cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno o hidroxilo; y arilo es fenilo.

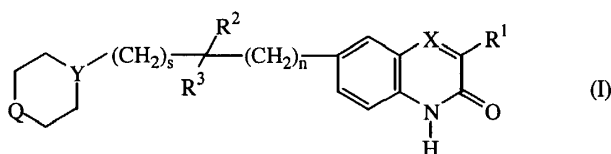
15 3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

n es 0; X es CH; Q es -NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CHR<sup>5</sup>-, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, o aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, hidroxilo o un grupo de fórmula (b-1); t es 0; Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de (c-8) o (c-13); cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno; y arilo es fenilo.

20 4. El compuesto según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que el compuesto se selecciona del compuesto n° 2, del compuesto n° 1 y del compuesto n° 11.



5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4).
6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de (c-1), (c-5), (c-6), (c-8), (c-10), (c-12) o (c-13).
7. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como una medicina.
8. Una composición farmacéutica que comprende vehículos farmacéuticamente aceptables y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
9. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 8, en el que se mezclan íntimamente los vehículos farmacéuticamente aceptables y un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
10. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para quimiosensibilización o radiosensibilización, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I)



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

n es 0 o 1;

s es 0 o 1;

X es -N= o -CR<sup>4</sup>=, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno o tomado junto con R<sup>1</sup> puede formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

- 20 Y es -N< o -CH<;

Q es -NH-, -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CHR<sup>5</sup>-,

en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o haloindazolilo;

R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub> o tienilo;

- 25 R<sup>2</sup> es hidrógeno, o tomado junto con R<sup>3</sup> puede formar =O;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> o un radical seleccionado de

-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (a-1),

-O-H (a-2),

-O-R<sup>8</sup> (a-3),

- 30 -S-R<sup>9</sup> (a-4), o

-C≡N (a-5),

en el que

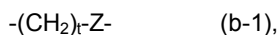
- 35 R<sup>6</sup> es -CHO, alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminoalquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino-alquilo de C<sub>1-6</sub>, piperidinil-alquilo de C<sub>1-6</sub>, piperidinil-alquil C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquilo de C<sub>1-6</sub>, tienilalquilo de C<sub>1-6</sub>, pirrolilalquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alquil C<sub>1-6</sub>-piperidinilo, arilcarbonilalquilo de C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilpiperidinilalquilo de C<sub>1-6</sub>, haloindazolilpiperidinilalquilo de C<sub>1-6</sub>, o aril-alquil C<sub>1-6</sub>(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>8</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>; y

- 40 R<sup>9</sup> es di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilo de C<sub>1-6</sub>;

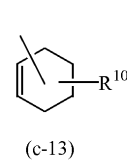
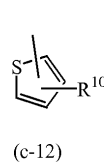
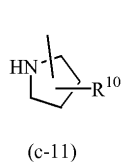
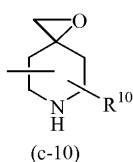
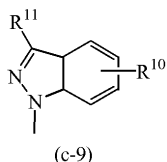
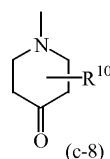
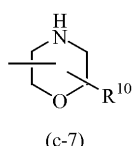
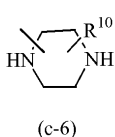
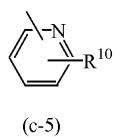
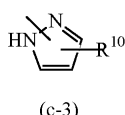
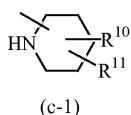
o R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula



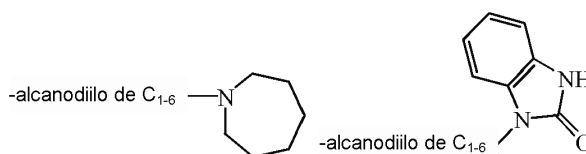
en el que

t es 0, 1 o 2;

5 Z es un sistema anular heterocíclico seleccionado de



en el que cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, hidroxi,



10 alquil C<sub>1-6</sub>-oxialquilo de C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-oxi-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, di(fenil-alquenilo de C<sub>2-6</sub>), piperidinil-alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-10</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, ariloxi(hidroxi)alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloindazolilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alquenilo de C<sub>2-6</sub>, morfolino, alquil C<sub>1-6</sub>-imidazolilo, o piridinil-alquil C<sub>1-6</sub>-amino;

cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno, hidroxi, piperidinilo o arilo;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo, alquilo de C<sub>1-6</sub> o alquil C<sub>1-6</sub>-oxi.

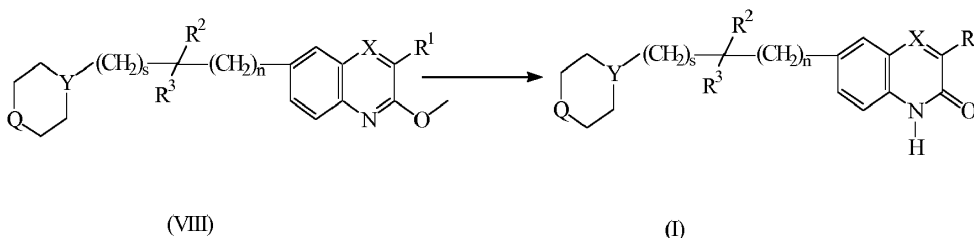
11. Uso según la reivindicación 10, en el que el tratamiento implica quimiosensibilización.

15 12. Uso según la reivindicación 10, en el que el tratamiento implica radiosensibilización.

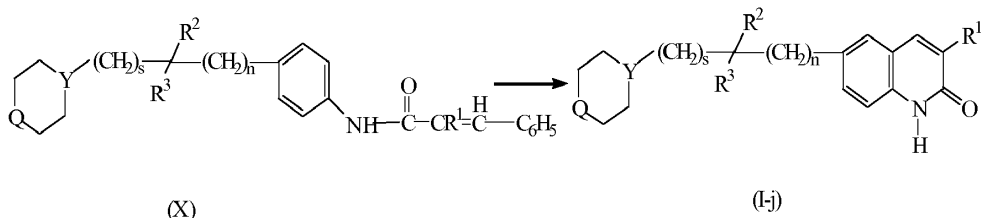
13. Una combinación de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 con un agente quimioterapéutico.

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

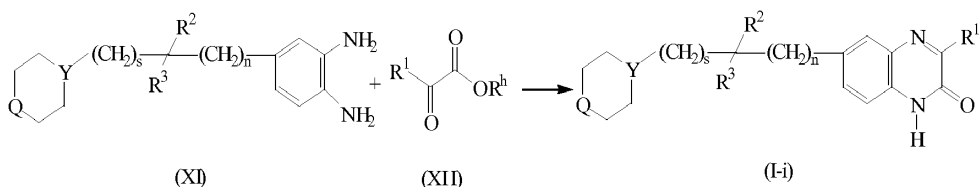
20 a) la hidrólisis de intermedios de fórmula (VIII), de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, sometiendo los intermedios de fórmula (VIII) a reactivos apropiados, tales como cloruro de estaño, ácido acético y ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo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



- 5 b) la ciclación de 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, y similar; hidrocarburos halogenados, por ejemplo triclorometano, tetraclorometano, y similar; un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y similar, o las mezclas de tales disolventes.

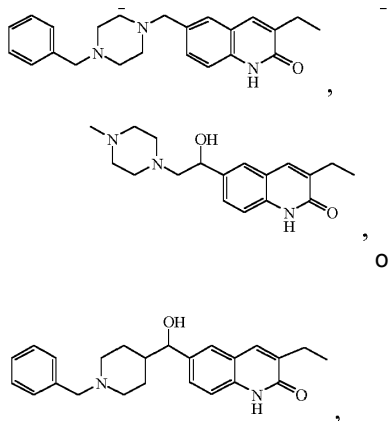


- 10 c) la condensación de una orto-benzenodiamina apropiada de fórmula (XI) con un éster de fórmula (XII) en compuestos de fórmula (I), en la que X es N, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-i), en presencia de un ácido carboxílico, por ejemplo ácido acético y similar, un ácido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



- 15 15. Uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

16. Un compuesto, en el que el compuesto es



20

una forma de *N*-óxido, una sal de adición o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo.