

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 980**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 239/95 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2013 E 13701703 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2812323**

54 Título: **Derivados de tetrahidro-quinazolinona como inhibidores de TANK y PARP**

30 Prioridad:

09.02.2012 EP 12000841

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

18.08.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BUCHSTALLER, HANS-PETER;
ESDAR, CHIRSTINA y
LEUTHNER, BIRGITTA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 579 980 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahydro-quinazolinona como inhibidores de TANK y PARP

Antecedentes de la invención

5 La invención tenía el objeto de hallar compuestos novedosos que tuviesen propiedades valiosas, en particular las que pudieran usarse para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención se refiere a derivados de tetrahydro-quinazolinona que inhiben la actividad de tanquirasas (TANK) y poli(ADP-ribosa)polimerasa PARP-1. Los compuestos de esta invención son útiles por tanto en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención proporciona también métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 La enzima nuclear poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP. Esta familia creciente de enzimas consiste en PARP tales como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP, y tanquirasas (TANK), tales como, por ejemplo: TANK-1 y TANK-2. PARP también se denominada poli(adenosina-5'-difosfato-ribosa) polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa) sintetasa).

20 Parece que se requiere TANK-1 para la polimerización de poli(ADP-ribosa) asociada con el huso mitótico. La actividad de poli-ADP-ribosilación de TANK-1 podría ser crucial para la formación y el mantenimiento precisos de la bipolaridad del huso. Además, se ha demostrado que se requiere la actividad PARP de TANK-1 para la separación telomérica normal antes de la anafase. La interferencia en la actividad PARP de tanquirasa da como resultado una mitosis aberrante, que genera una detención transitoria del ciclo celular, probablemente debido a la activación del punto de control del huso, seguido por muerte celular. Se espera por tanto que la inhibición de tanquirasas tenga un efecto citotóxico sobre células tumorales en proliferación (documento WO 2008/107478).

25 M. Rouleau *et al.* describen inhibidores de PARP en Nature Reviews, volumen 10, 293-301 en estudios clínicos de cáncer (tabla 2, página 298).

30 Según una revisión de Horvath y Szabo (Drug News Perspect 20(3), abril de 2007, 171-181) los estudios más recientes demostraron que inhibidores de PARP potencian la muerte de células cancerosas principalmente porque interfieren en la reparación del ADN a diversos niveles. Estudios más recientes también han demostrado que inhibidores de PARP inhiben la angiogénesis, o bien inhibiendo la expresión de factores de crecimiento, o bien inhibiendo respuestas proliferativas celulares inducidas por factores de crecimiento. Estos hallazgos también podrían tener implicaciones en el modo de los efectos anticancerígenos de los inhibidores de PARP *in vivo*.

35 También un estudio de Tentori *et al.* (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) muestra que inhibidores de PARP suprimen la migración inducida por VEGF o factores de crecimiento placentarios e impiden la formación de redes similares a los túbulos en sistemas basados en células y alteran la angiogénesis *in vivo*. El estudio también demuestra que la angiogénesis inducida por factores de crecimiento es deficiente en ratones con PARP-1 desactivada. Los resultados del estudio proporcionan evidencias para seleccionar PARP como diana para la antiangiogénesis, añadiendo implicaciones terapéuticas novedosas al uso de inhibidores de PARP en el tratamiento de cáncer.

45 Se sabe bien que defectos en rutas de señalización conservadas desempeñan papeles clave en los orígenes y el comportamiento de esencialmente todos los cánceres (E.A. Fearon, Cancer Cell, vol. 16, número 5, 2009, 366-368). La ruta de Wnt es una diana para la terapia contra el cáncer. Una característica clave de la ruta de Wnt es la proteólisis regulada (degradación) de β -catenina por el complejo de destrucción de β -catenina. Proteínas como WTX, APC o axina están involucradas en el proceso de degradación. Es importante una degradación apropiada de β -catenina para evitar una activación inapropiada de la ruta de Wnt que se ha observado en muchos cánceres. Las tanquirasas inhiben la actividad de axina y así inhiben la degradación de β -catenina. Por consiguiente, los inhibidores de tanquirasas aumentan la degradación de β -catenina. Un artículo reciente en la revista *Nature* no sólo ofrece importantes nuevas percepciones sobre las proteínas que regulan la señalización de Wnt sino que respalda también adicionalmente el enfoque de antagonizar los niveles y la localización de β -catenina mediante moléculas pequeñas (Huang *et al.*, 2009; *Nature*, vol. 461, 614-620). El compuesto XAV939 inhibe el crecimiento de células cancerosas DLD-1. Encontraron que XAV9393 bloqueaba la acumulación estimulada por Wnt de β -catenina aumentando los niveles de las proteínas AXIN1 y AXIN2. Los autores establecieron en un trabajo posterior que XAV939 regula los niveles de AXIN mediante la inhibición de las tanquirasas 1 y 2 (TNKS1 y TNKS2), que son ambas miembros de la familia de la proteína poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) (S.J. Hsiao *et al.*, *Biochimie* 90, 2008, 83-92).

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.

5 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 que inhiben las tanquirasas 1 y 2, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a procedimientos para el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y dolencias inducidas por TANK.

Los compuestos de fórmula 1 según la reivindicación 1 pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de TANK. Además, son especialmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades en relación con actividad TANK perturbada o sin regular.

10 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad en seres humanos.

15 La sensibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anticuerpos anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas *in vitro* usando células cultivadas procedentes de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

20 La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se detecte esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

Técnica anterior

Se describen otros derivados de tetrahydro-quinazolina con actividad de modulación de receptor de histamina H4 en el documento WO 2011/078143.

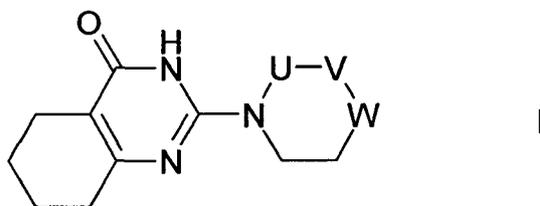
Se describen otros derivados de tetrahydro-quinazolina con actividad antitumoral en el documento WO 2006/094604.

30 El documento WO2008/107478 da a conocer derivados de quinolinona como inhibidores de PARP y TANK.

Sekiya *et al.* describen síntesis de otros derivados de tetrahydro-quinazolina en Chem. Pharm. Bull. 29(4), 948-954 (1981).

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 cubiertos por la fórmula I



35 en la que

U indica CH₂ o CHR²,

V indica CH₂, CHR² o CO,

W indica NR¹ o CR³R⁶,

o indica NH, si U o V indican CHR²,

R¹ indica Ar, Het, COA, COAr¹, COHet, CO(CH₂)_nNR⁴R⁵, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nCONHAr, (CH₂)_nCONHHet, (CH₂)_nCONR⁴R⁵, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA o (CH₂)_nNR⁴R⁵,

R² indica A, Ar¹, Hal, CN, COA, COOH, COOA, CONR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, (CH₂)_nOH o (CH₂)_nNR⁴R⁵,

5 R³ indica H, OH u OA,

R⁴, R⁵ cada uno independientemente entre sí indican H o A,

R⁶ indica A o Ar¹,

10 Ar indica fenilo, que está mono, di o trisustituido con Hal, A, O(CH₂)_pCyc, Alk, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, S(O)_mA, fenoxilo, benciloxilo, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, (CH₂)_nCN, NO₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NHCONH₂, (CH₂)_nNHCOA, (CH₂)_nNHCOAlk, NHCOCH=CH(CH₂)_pNA₂, CHO, COA, SO₃H, O(CH₂)_pNH₂, O(CH₂)_pNHCOOA, O(CH₂)_pNHA, O(CH₂)_pNA₂, NH(CH₂)_pNH₂, NH(CH₂)_pNHCOOA, NH(CH₂)_pNHA, NH(CH₂)_pNA₂, NHCOHet³, COHet³, (CH₂)_nHet³, O(CH₂)_nHet³ y/o O(CH₂)_nCH(OH)(CH₂),

15 Ar¹ indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido con Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, S(O)_mA, fenoxilo, benciloxilo, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, (CH₂)_nCN, NO₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NHCONH₂, (CH₂)_nNHCOA, CHO, COA y/o SO₃H,

20 Het indica un heterociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di, tri o tetrasustituido con Hal, A, (CH₂)_nHet³, OHet³, NH(CH₂)_nHet³, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, fenilo, bencilo, CHO, COA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_pCH(OH)(CH₂)_pOH, (CH₂)_pCH(OH)(CH₂)_pOA, NH(CH₂)_pNH₂, NH₂SO₂A, NASO₂A, SO₂A, (CH₂)_nCONR⁴R⁵, (CH₂)_nSO₂NR⁴R⁵ y/o =O,

Het³ indica un heterociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di, tri o tetrasustituido con A, Hal, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, COOA, Ar³ y/o =O,

25 A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o Cl y/o en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por O, NH, S, SO, SO₂ y/o por grupos CH=CH,

Cyc indica alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,

Alk indica alqueno o alquino que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,

30 Ar³ indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido con Hal y/o A,

Hal indica F, Cl, Br o I,

m indica 0, 1 ó 2,

n indica 0, 1, 2, 3 ó 4,

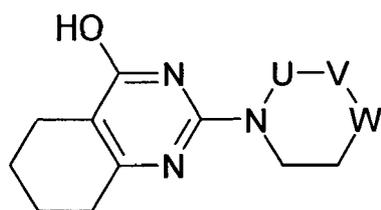
p indica 1, 2, 3 ó 4,

35 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

El contenido reivindicado en el presente documento se refiere a la definición de las reivindicaciones; cualquier divulgación que va más allá del alcance de las reivindicaciones, sólo sirve con fines de información.

40 La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y a sus tautómeros de fórmula la



Ia

Además, la divulgación se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1.

- 5 El término solvatos de los compuestos se considera que significa aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos.

Se entiende que la invención se refiere también a los solvatos de las sales.

El término derivados farmacéuticamente aceptables se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención.

- 10 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o desea, por ejemplo, un investigador o médico.

Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

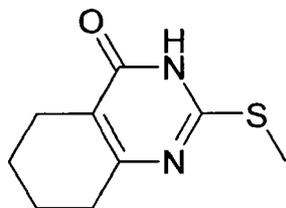
- 15 tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en la progresión de una enfermedad, dolencia o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también engloba las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

- 20 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. Estas son de manera particularmente preferible mezclas de compuestos estereoisoméricos.

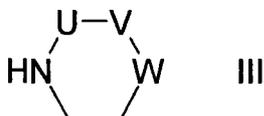
"Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica o acuosa.

- 25 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizados porque un compuesto de fórmula II



II

- 30 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



III

en la que U, V y W tienen los significados según la reivindicación 1,

y/o

una base o un ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

5 Anteriormente y a continuación, los radicales U, V y W tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente de otro modo.

10 A indica alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A indica de manera muy particularmente preferible alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Además, A indica preferiblemente CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2NHCH_2 o NHCH_2CH_3 .

15 Cyc indica alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Alk indica alqueno o alquino no ramificado o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, indica preferiblemente isopropenilo, prop-2-ino, vinilo o alilo.

U indica preferiblemente CH_2 .

20 V indica preferiblemente CH_2 .

W indica preferiblemente NR^1 o indica NH, si U o V indican CHR^2 .

W indica de manera muy particularmente preferible NR^1 .

R^2 indica preferiblemente A, Ar^1 , CONR^4R^5 o $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$.

R^4 indica preferiblemente H, metilo, etilo, propilo o butilo.

25 R^5 indica preferiblemente H, metilo, etilo, propilo o butilo.

30 Ar indica preferiblemente o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidrox-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6- dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilo fenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar además indica preferiblemente fenilo, que está mono, di o trisustituido con Hal, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$ y/o $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$.

Ar^1 indica preferiblemente fenilo.

Ar^3 indica preferiblemente fenilo.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het indica preferiblemente 2- o 3-furilo, 2-o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5- isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol- 1-, -3- o 5-ilo, 1-o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o 5-ilo, 1,2,4- tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5- isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz- 2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo-[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos pueden hidrogenarse también parcial o totalmente.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het puede indicar también por tanto, preferiblemente, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3- dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4- piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- para-4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- ó 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxifenilo)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het indica preferiblemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, dihidro-pirazolilo, dihidro-piridilo, dihidropirano, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, indazolilo o benzotiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido con $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ y/o =O.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het³ indica preferiblemente 2- o 3-furilo, 2-o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5- isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol- 1-, -3- o 5-ilo, 1-o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4- tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5- iso-indolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-pirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz- 2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, más preferiblemente 1,3- benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo-[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos pueden hidrogenarse también parcial o totalmente.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het puede indicar también por tanto, preferiblemente, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3- dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4- piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxifenilo)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het³ indica preferiblemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 2,3-dihidro-pirazolilo, 1,2-dihidropiridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo,

4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrahidro-benzotiofenilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido con A, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ y/o =O.

Hal indica preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera particularmente preferible F o Cl.

5 A lo largo de toda la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I engloba todas estas formas.

10 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan además mediante métodos conocidos *per se*, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se* que no se mencionan aquí en mayor detalle.

Se conocen en general compuestos de partida de fórmulas II y III. Sin embargo, sin son novedosos pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

15 Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I haciendo reaccionar en una primera etapa el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -10° y 180° , normalmente de entre 30° y 170° , en particular de entre aproximadamente 60° y aproximadamente 160° .

20 Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

25

Se da preferencia particular a alcohol isoamílico.

30 Pueden acilarse además grupos amino libres de manera convencional usando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y $+30^\circ$.

Sales farmacéuticas y otras formas

35 Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado, la presente invención también engloba el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I según la

40 reivindicación 1 contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Asimismo se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1.

45 En el caso de determinados compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de

50

los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una limitación.

Además, las sales básicas de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no se pretende que esto represente una limitación. De las sales mencionadas anteriormente se da preferencia a amonio; las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto represente una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero no se pretende que esto represente una limitación.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I según la reivindicación 1 se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, produciendo la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de bases libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácidos libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal de los mismos con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también engloba sales múltiples. Las formas de sal múltiple típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero no se pretende que esto represente una limitación.

Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” en el presente contexto se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo usada con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que antes no tenía, e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinamia de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Isótopos

Se pretende además que un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 incluya formas marcadas con isótopo del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo que aparece habitualmente de manera natural. Los ejemplos de isótopos que están disponibles comercialmente de manera fácil y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 mediante métodos bien conocidos incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos formen parte de la presente invención. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 marcado con isótopo puede usarse de varias formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 marcado con isótopo en el que se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución tisular de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a la preparación sencilla y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. La mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una semivida *in vivo* aumentada o en menores dosificaciones, que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 marcado con isótopo puede prepararse habitualmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, reemplazando un reactante no marcado con isótopo por un reactante marcado con isótopo fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también puede incorporarse en un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 para el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez se produce por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes tras este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado habitualmente da como resultado una disminución de la energía de estado fundamental para un enlace químico y así produce una reducción en la velocidad de la rotura de enlace limitante de la velocidad. Si la rotura de enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las razones de distribución de productos pueden alterarse sustancialmente. Como explicación: si se une deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica satisfactoriamente a un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 que es propenso a oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar parámetros farmacocinéticos mientras se conservan propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son propensos a metabolismo oxidativo. Ensayos microsómicos hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 deuterados con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De ese modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida *in vivo* ($t/2$), la concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{m\acute{a}x}$), el área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en cuanto a aclaramiento, dosis y costes de materiales reducidos.

Se pretende que lo siguiente ilustre lo que antecede: se prepara un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 que tiene múltiples sitios posibles de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de manera que algunos, la mayor parte o todos estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de

semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado en que ha aumentado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la semivida del compuesto original puede prolongarse en hasta el 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

5 El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede suponerse de manera razonable que el análogo deuterado disminuirá enormemente o eliminará la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al
10 intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik *et al.*, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider *et al.*, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette *et al.*, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman *et al.* Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

15 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, dependiendo del estado tratado, del método de administración y la
20 edad, el peso y estado del paciente, o formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento conocido en general en la
25 técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Las formulaciones de este tipo pueden prepararse usando todos los procedimientos
30 conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el o los excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades independientes, tales como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o alimentos de espuma comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en
35 agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar tal como,
40 por ejemplo, un hidrato de carbono comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un aroma, conservante, dispersante y colorante.

Se producen cápsulas preparando una mezcla de polvo tal como se describió anteriormente y llenando cubiertas de gelatina conformadas con la misma. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la
45 mezcla de polvo antes de la operación de llenado. Asimismo, puede añadirse un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de haberse tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, asimismo pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes producidos a partir de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábiga, goma tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y
55 similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base,

tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, almíbar, pasta de almidón, mucílago de goma arábica o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de preparación de comprimidos, proporcionando trozos de conformación no uniforme que se descomponen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir la adhesión a los moldes de colada de comprimido. Entonces se prensa la mezcla lubricada para dar comprimidos. También pueden combinarse los principios activos con un excipiente inerte que fluye libremente y luego prensarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, disolución, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprende una cantidad especificada previamente del compuesto. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un aroma adecuado, mientras que se preparan elixires usando un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo, pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno-sorbitol, conservantes, aditivos de aroma, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral, si se desea, pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o se retarde, tal como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales y solvatos de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Pueden formarse liposomas a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales y solvatos de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales con los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden englobar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietil-aspartamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoílo. Los compuestos pueden acoplarse además con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poli-ortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica como emplastos independientes para el contacto estrecho y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Pueden formularse compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del tejido ocular u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica. En el caso de formulación para dar una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con la base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica al ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca engloban pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal en forma de supositorios o enemas.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en la que se toma el rapé, es decir mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora engloban disoluciones de principio activo en agua o aceite.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación engloban nebulizaciones o polvos finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales se hace que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección preparadas según la fórmula a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

20 No hace falta decir que, además de los constituyentes antes mencionados particularmente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender aromas.

25 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina en última instancia el médico o veterinario del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y particularmente en el intervalo normalmente de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es habitualmente de entre 70 y 700 mg, en la que esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Puede determinarse una cantidad eficaz de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

40 Un tratamiento combinado de este tipo puede lograrse con la ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o independiente de componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

La invención se refiere también a un conjunto (kit) que consiste en paquetes independientes de

45 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

50 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender por ejemplo ampollas independientes, que contienen cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

5 “Tratar” tal como se usa en el presente documento, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o una enfermedad, o la ralentización, o detención de la progresión o el empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o el trastorno en un sujeto que corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

10 El término “cantidad eficaz” en relación con un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 puede significar una cantidad que puede aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o una enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o el trastorno en un sujeto que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad dada a conocer en el presente documento, tal como estados inflamatorios, estados inmunológicos, cáncer o estados metabólicos.

15 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 es una cantidad que inhibe una tanquirasa en una célula, tal como por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación inhibe una tanquirasa en una célula en el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 99%, en comparación con la actividad de la tanquirasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

25 La presente invención engloba el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

30 Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

35 También se engloba el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por tanquirasa o un estado inducido por tanquirasa en un mamífero, en el que para este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo con necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede determinarse por el experto en la técnica sin esfuerzo excesivo.

40 La expresión “enfermedades o estados inducidos por tanquirasa” se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o más tanquirasas. Las enfermedades asociadas con actividad tanquirasa incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento de enfermedades en los que la inhibición, regulación y/o modulación de tanquirasa desempeña un papel.

45 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para la inhibición de tanquirasa.

50 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos para su uso en métodos para tratar o prevenir cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en métodos de inhibición de tanquirasa en una célula que expresa dicha cinasa, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal, un tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los estados inflamatorios representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, vasculitis no asociada con ANCA (autoanticuerpo frente al citoplasma de neutrófilos) (por ejemplo, en la que la función de Syk está asociada con adhesión, diapédesis y/o activación de neutrófilos), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, habones, anafilaxia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, alergia a antígenos intestinales (tal como celiaquía), diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y diabetes tipo II) y obesidad. En algunas realizaciones, el estado inflamatorio es un estado dermatológico, tal como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, habones, eccema, esclerodermia o dermatitis. En otras realizaciones, el estado inflamatorio es un estado pulmonar inflamatorio, tal como, por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o síndrome de dificultad respiratoria aguda/del adulto (SDRA). En otras realizaciones, el estado inflamatorio es un estado gastrointestinal, tal como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino idiopática, síndrome del intestino irritable o colon espástico.

10

15

20

25

Los cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de la cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de transmisión hemática.

Las enfermedades cardiovasculares representativas para las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

30

35

La presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno proliferativo, autoinmunitario, antiinflamatorio o infeccioso que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer.

De manera particularmente preferible, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o de forma alterna con la administración de al menos otro principio activo farmacológico.

Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 dados a conocer pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

40

El tratamiento anticancerígeno definido en el presente documento puede aplicarse como terapia individual o puede implicar, además del compuesto según la invención, una quimioterapia o radioterapia o cirugía convencional. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

45

50

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, tal como se usan en la oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán,

irinotecán y camptotecina) y agentes de diferenciación celular (por ejemplo ácido todo-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

5 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan por disminución el receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, tales como finasterida;

10 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteínasa, como marimastato, e inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno de urocinasas);

15 (iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de las tirosina cinasas de la familia de EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

20 (v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos como los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo Linomide, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

25 (vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que van dirigidas contra las dianas indicadas anteriormente, tal como ISIS 2503, un anticuerpo anti-Ras antisentido;

30 (viii) enfoques de terapia genética, incluyendo, por ejemplo, enfoques para sustituir genes aberrantes, tal como enfoques de p53 aberrante o de BRCA1 o BRCA2 aberrante, de GDEPT (terapia con profármaco enzimático dirigida a gen), tal como aquellas que usan la citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente frente a quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

35 (ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tal como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, enfoques para reducir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

40 Preferiblemente, pero no exclusivamente, los medicamentos de la tabla 1 a continuación se combinan con los compuestos de fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	ciclofosfamida busulfán ifosfamida melfalán hexametilmelamina tiotepa clorambucilo dacarbazina carmustina	lomustina procarbazona altretamina fosfato de estramustina mecloretamina estreptozocina temozolomida semustina

Tabla 1.		
Agentes de platino	cisplatino oxaliplatino espiroplatino carboxifalato platino tetraplatino ormiplatino iproplatino	carboplatino ZD-0473 (AnorMED) lobaplatino (Aetema) satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	azacitidina gemcitabina capecitabina 5-fluorouracilo floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptapurina 6-tioguanina citarabina 2-fluorodesoxicidina metotrexato idatrexato	tomudex trimetrexato desoxicoformicina fludarabina pentostatina raltitrexed hidroxiurea decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) etinilicidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	amsacrina epirubicina etopósido tenipósido o mitoxantrona irinotecán (CPT-11) 7-etil-10- hidroxicamptotecina topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrona (Novuspharma) análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	rubitecán (SuperGen) mesilato de exatecán (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) gimatecán (Sigma-Tau) diflomotecán (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	dactinomicina (actinomicina D) doxorubicina (adriamicina) desoxirubicina valrubicina daunorubicina (daunomicina) epirubicina terarubicina idarubicina rubidazona plicamicina porfiromicina cianomorfolinodoxorubicina mitoxantrona (Novantrone)	amonafida azonafida antrapirazol oxantrazol losoxantrona sulfato de bleomicina (Blenoxane) ácido bleomicínico bleomicina A bleomicina B mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

Tabla 1.		
Agentes antimetabólicos	paclitaxel docetaxel colchicina vinblastina vincristina vinorelbina vindesina dolastatina 10 (NCI) rizoxina (Fujisawa) mivobulina (Warner-Lambert) cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) criptoficina 52 (Eli Lilly) vinflunina (Fabre) auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) combretastatina A4 (BMS) isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida letrozol anastrozol formestano	exemestano atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	trabectedina (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) albúmina + 32P (Isotope Solutions) tinctacina (NewBiotics) edotreotida (Novartis)	mafosfamida (Baxter International) apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) alcohol perilílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	triclóridato de zosuquidar (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetil transferasa	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	butirato de pivaloiloimetilo (Titan) depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteínasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	neovastato (Aeterna Laboratories) marimastato (British Biotech) maltolato de galio (Titan) tripina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) tezacitabina (Aventis) didox (Molecules for Health)

Tabla 1.		
Agonistas/antagonistas de TNF- alfa	virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimida (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina A	atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	interferón oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacunas de Synchronvax (CTL Immuno) vacuna de melanoma (CTL Immuno) vacuna de p21-RAS (Gem Vax)	terapia con dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) vacuna anticancerígena (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	estrógenos estrógenos conjugados etinilestradiol clorotrianiseno idenestrol caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona fluoximesterona metiltestosterona dietilestilbestrol megestrol tamoxifeno toremofina dexametasona	prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolida goserelina leuporelina bicalutamida flutamida octreotida nilutamida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) arzoifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) texafirina de lutecio (Pharmacyclics) hipericina

Tabla 1.		
Inhibidores de tirosina cinasa	<p>imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/ Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertjnib (Pfizer) escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) fenoxodiol O trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
Diversos agentes	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Novartis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Apton) efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) tesmilifeno (agonista de histamina, YM BioSciences) histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim) Tiazofurina, (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) cilengtida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la mTOR- cinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) ranpimasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) tirapazamina (agente de reducción, SRI International) N-acetilcisteína (agente de reducción, Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF- kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) rituximab (anticuerpo frente a CD20, Genentech) gemtuzumab (anticuerpo frente a CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de la hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo) triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de la apoptosis, Procyon) doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola)</p>

Tabla 1.		
	transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix) ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo) ácido transretinoico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de la apoptosis, MAXIA) apomina (promotor de la apoptosis, ILEX Oncology) urocidina (promotor de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de la apoptosis, La Roche) brostalicina (promotor de la apoptosis, Pharmacia)

Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 dados a conocer y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, pueden administrarse preferiblemente en combinación con inmunomoduladores, preferiblemente con anticuerpo anti-PDL-1- o IL-12.

- 5 Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación: ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalente), ml (mililitro), µl (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por Electrospray), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (dielil éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía de líquidos), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (metil terc-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), T.A. (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), CCF (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

20 Descripción de los ensayos *in vitro*

Abreviaturas:

GST = Glutación-S-transferasa

FRET= Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia con resolución temporal homogénea)

- 25 HEPES = tampón de ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetanosulfónico

DTT = Ditiotreitól

BSA = albúmina sérica bovina

CHAPS = detergente;

CHAPS = 1-propanosulfonato de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]

- 30 Streptavidin-XLent® es un conjugado de estreptavidina-XL665 de alta calidad para el que se han optimizado las condiciones de acoplamiento para producir un conjugado con prestaciones mejoradas para algunos ensayos, particularmente los que requieren alta sensibilidad.

Pruebas de actividad bioquímica de las tanquirasa 1 y 2: Ensayo de autoparsilación

Se realizó el ensayo de autoparsilación en dos etapas: la reacción enzimática en la que tanquirasa-1 con la etiqueta de GST, respectivamente la tanquirasa-2, transfirió ADP-ribosa biotinilada a sí misma a partir de NAD biotinilado como cosustrato y la reacción de detección en la que se analizó una FRET con resolución temporal entre anticuerpo anti-GST marcado con criptato unido a la etiqueta de GST de la enzima y estreptavidina marcada con Xlent® unida al residuo de parsilación de biotina. La actividad de autoparsilación era detectable directamente mediante el aumento en la señal de HTRF.

Se realizó el ensayo de autoparsilación como formato de ensayo de HTRF® (Cisbio, Codolet, Francia) de 384 pocillos en placas de microtitulación de 384 pocillos nb de bajo volumen de Greiner y se usó para la selección de alto rendimiento. Se incubaron tanquirasa-1 250 nM con la etiqueta de GST (1023-1327 aa), respectivamente tanquirasa-2 con la etiqueta de GST aproximadamente 250 nM (873-1166 aa) y bio-NAD 5 µM (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) como cosustrato en un volumen total de 5 µl (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05%, DTT 1,4 mM, DMSO al 0,5%, pH 7,7) en ausencia o presencia del compuesto de prueba (concentraciones de dilución 10) durante 90 min a 30°C. Se detuvo la reacción mediante la adición de 1 µl de disolución de EDTA 50 mM. Se añadieron 2 µl de la disolución de detección (SA-Xlent® 1,6 µM (Cisbio, Codolet, Francia), anticuerpo anti-GST-K® 7,4 nM (anticuerpo anti-GST marcado con Eu, Cisbio, Codolet, Francia) en HEPES 50 mM, KF 800 mM, BSA al 0,1%, EDTA 20 mM, CHAPS al 0,1%, pH 7,0). Tras incubación durante 1 h a temperatura ambiente se midió la HTRF con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo láser) y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. Se determinó la razón de las señales de emisión. El valor total usado fue la reacción sin inhibidor. El valor cero farmacológico usado fue XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 µM. Se determinaron los valores inhibidores (CI₅₀) usando o bien el programa Symyx Assay Explorer® o bien Condosseo® de GeneData.

Medición de la inhibición celular de tanquirasa

Puesto que se ha descrito que las tanquirasas modulan el nivel celular de axina2 (Huang *et al.*, 2009; Nature) se usa el aumento del nivel de axina2 como lectura para la determinación de la inhibición celular de tanquirasas en un ensayo basado en Luminex.

Se siembran células de la línea celular de carcinoma de colon DLD1 en placas de 96 pocillos con $1,5 \times 10^4$ células por pocillo. Al día siguiente, se tratan las células con una dilución en serie de compuesto de prueba en siete etapas como triplicados con una concentración de DMSO final del 0,3%. Después de 24 horas, se lisan las células en tampón de lisis (Tris 20 mM/HCl pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, glicerol al 10%) y se aclaran los lisados mediante centrifugación a través de una placa filtrante de 96 pocillos (0,65 µm). Se aísla la proteína axina2 de los lisados celulares mediante incubación con un anticuerpo monoclonal anti-axina2 (R&D Systems n.º MAB6078) que se une a carboxiperlas fluorescentes. Luego, se detecta específicamente la axina2 unida con un anticuerpo policlonal anti-axina2 (Cell Signaling n.º 2151) y un anticuerpo secundario fluorescente-PE apropiado. Se determina la cantidad de proteína axina2 aislada en una máquina Luminex²⁰⁰ (Luminex Corporation) según las instrucciones del fabricante contando 100 acontecimientos por pocillo. La inhibición de tanquirasa por los compuestos de prueba da como resultado mayores niveles de axina2 que se correlaciona directamente con un aumento de fluorescencia detectable. Como controles, se tratan células con disolvente solo (control neutro) y con un inhibidor de referencia de tanquirasa IWR-2 (3E-06 M) que se refiere como control para el aumento máximo de axina2. Para su análisis, se normalizaron los datos obtenidos frente al control de disolvente no tratado y se ajustaron para la determinación de los valores de CE₅₀ usando el software Assay Explorer (Accelrys).

Pruebas de actividad bioquímica de PARP-1: Ensayo de autoparsilación

Se realizó el ensayo de autoparsilación en dos etapas: la reacción enzimática en la que Parp-1 con cola de His transfirió ADP-ribosa biotinilada/ADP-ribosa a sí misma a partir de NAD biotinilado/NAD como cosustrato y la reacción de detección en la que se analizó una FRET con resolución temporal entre anticuerpo anti-His marcado con criptato unido a la cola de His de la enzima y estreptavidina marcada con Xlent® unida al residuo de parsilación de biotina. La actividad de autoparsilación era detectable directamente mediante el aumento en la señal de HTRF.

Se realizó el ensayo de autoparsilación como formato de ensayo de HTRF® de 384 pocillos (Cisbio, Codolet, Francia) en placas de microtitulación de 384 pocillos nb de bajo volumen de Greiner. Se incubaron Parp-1 con cola de His 35 nM (humano, recombinante, Enzo Life Sciences GmbH, Lörrach, Alemania) y una mezcla de bio-NAD 125 nM (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) y NAD 800 nM como cosustrato en un volumen total de 6 µl (Tris 100 mM/HCl, cloruro de Mg 4 mM, IGEPAL® CA630 al 0,01%, DTT 1 mM, DMSO al 0,5%, pH 8, ADN activado 13 ng/ml (BPS Bioscience, San Diego, EE.UU.)) en ausencia o presencia del compuesto de prueba (concentraciones de dilución 10) durante 150 min a 23°C. Se detuvo la reacción mediante la adición de 4 µl de la disolución de detención/detección (SA-Xlent® (70 nM Cisbio, Codolet, Francia), anticuerpo Anti-His-K® 2,5 nM (anticuerpo anti-His marcado con Eu, Cisbio, Codolet, Francia) en HEPES 50 mM, KF 400 mM, BSA al 0,1%, EDTA 20 mM, pH 7,0). Después de incubación durante 1 h a temperatura ambiente, se midió la HTRF con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo láser) y longitudes de

onda de emisión de 615 nm y 665 nm. Se determinó la razón de las señales de emisión. El valor total usado fue la reacción sin inhibidor. El valor cero farmacológico usado fue olaparib (LCIabs, Woburn, EE.UU.) en una concentración final de 1 μ M. Se determinaron los valores inhibidores (CI_{50}) usando o bien el programa Symyx Assay Explorer® o bien Condosseo® de GeneData.

5 Pruebas de actividad bioquímica de TNKS 1 y 2: ELISA de actividad (ensayo de autoparsilación)

Para el análisis de la actividad de autoparsilación de TNKS 1 y 2, se realizó un ELISA de actividad: en la primera etapa, se capturó TNKS con etiqueta de GST sobre una placa recubierta con glutatión. Luego, se realizó el ensayo de actividad con NAD biotinilado en ausencia/presencia de los compuestos. Durante la reacción enzimática, TNKS con etiqueta de GST transfirió ADP-ribosa biotinilada a sí misma a partir de NAD biotinilado como cosustrato. Para la detección, se añadió conjugado de estreptavidina-HRP que se unió a la TNKS biotinilada y se capturó de ese modo en las placas. Se detectó la cantidad de TNKS biotinilada, respectivamente autoparsilada, con un sustrato de luminiscencia para HRP. El nivel de la señal de luminiscencia se correlacionó directamente con la cantidad de TNKS autoparsilada y por tanto con la actividad de TNKS.

Se realizó el ELISA de actividad en placas de microtitulación recubiertas con glutatión de 384 pocillos (placa recubierta con glutatión Express capture, Biocat, Heidelberg, Alemania). Se preequilibraron las placas con PBS. Luego se incubaron las placas con 50 μ l de 20 ng/pocillo de Tnks-1 con etiqueta de GST (1023-1327 aa, preparado de manera interna), respectivamente Tnks-2 con etiqueta de GST (873-1166 aa, preparado de manera interna) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05%, DTT 2 mM, pH 7,7) durante la noche a 4°C. Se lavaron las placas 3 veces con PBS-Tween-20. Se bloquearon los pocillos mediante incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos con 50 μ l de tampón de bloqueo (PBS, Tween-20 al 0,05%, BSA al 0,5%). Después de eso, se lavaron las placas 3 veces con PBS-Tween-20. Se realizó la reacción enzimática en 50 μ l de disolución de reacción (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05%, DTT 1,4 mM, DMSO al 0,5%, pH 7,7) con bio-NAD 10 μ M (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) como cosustrato en ausencia o presencia del compuesto de prueba (concentraciones de dilución 10) durante 1 hora a 30°C. Se detuvo la reacción lavando 3 veces con PBS-Tween-20. Para la detección, se añadieron 50 μ l de estreptavidina 20 ng/ml, conjugado de HRP (MoBiTec, Gotinga, Alemania) en PBS/Tween-20 al 0,05%/BSA al 0,01% y se incubaron las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con PBS-Tween-20, se añadieron 50 μ l de disolución de sustrato de máxima sensibilidad SuperSignal ELISA Femto (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Alemania). Tras incubación durante un 1 minuto a temperatura ambiente, se midieron las señales de luminiscencia con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a 700 nm. El valor total usado fue la reacción sin inhibidor. El valor cero farmacológico usado fue XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 μ M. Se determinaron los valores inhibidores (CI_{50}) usando o bien el programa Symyx Assay Explorer® o bien Condosseo® de GeneData.

Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento final convencional" significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (EM): El (ionización por impacto electrónico) M^+
FAB (bombardeo con átomos rápidos) $(M+H)^+$
ESI (ionización por electropulverización) $(M+H)^+$

EM-APCI (espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) $(M+H)^+$.

Espectrometría de masas (EM): El (ionización por impacto electrónico) M^+
FAB (bombardeo con átomos rápidos) $(M+H)^+$
ESI (ionización por electropulverización) $(M+H)^+$

EM-APCI (espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) $(M+H)^+$.

p.f. = punto de fusión

Se obtuvieron los datos de HPLC facilitados en los ejemplos descritos a continuación (facilitado el tiempo de retención) de la siguiente manera:

P: Método de HPLC:

gradiente: 5,5 min; flujo; 2,75 ml/min de H₂O/acetonitrilo-agua desde 99:1 hasta 0:100 + TFA (al 0,01% en volumen); acetonitrilo + TFA (al 0,01% en volumen);
columna: Chromolith SpeedROD

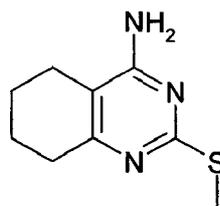
RP 18e 50-4,6
 longitud de onda: 220 nm
 instrumento La Chrome de Merck Hitachi

N: Método de HPLC:

- 5 gradiente: 5,5 min; flujo: 2,75 ml/min de H₂O/ACN-agua desde 90:10 hasta - 0:100 + TFA (al 0,01% en volumen); acetonitrilo + TFA (al 0,01% en volumen); columna: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4,6 longitud de onda: 220 nm instrumento La Chrome de Merck Hitachi
- 10 Se registró la ¹H-RMN en un espectrómetro DPX-300, DRX-400 o AVII-400 de Bruker, usando la señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Se notifican desplazamientos químicos (δ) en ppm en relación con la señal de disolvente residual (δ = 2,49 ppm para ¹H-RMN en DMSO-d₆). Se notifican datos de ¹H-RMN tal como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia tal como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).
- 15 Se realiza la química con microondas en un reactor de microondas monomodal Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

Ejemplo 1.1.1

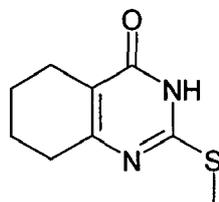
2-Metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ilamina



- 20 Se agita una mezcla de N-ciano-S-metilisotiurea (10 g; 86,84 mmol), ciclohexanona (90,7 ml; 868,37 mmol) y pirrolidina (0,36 ml; 4,34 mmol) a 150°C durante 30 min, y se agita la mezcla de reacción de color amarillo pálido a 150°C durante unas 60 h más. Se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disuelve el residuo en MeOH y se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice RP18ec de Combiflash Companion; rendimiento: 5,09 g (27%), aceite (pureza: 88%).

Ejemplo 1.1

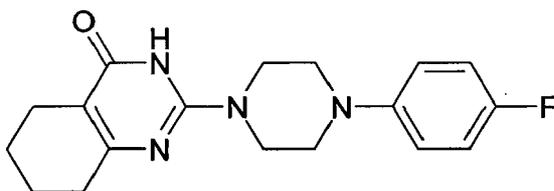
2-Metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona



- 30 Se disuelven 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ilamina (5,09 g; 23,145 mmol), 3-metil-1-nitrosooxibutano (11,6 ml; 86,79 mmol) y ácido trifluoroacético (23,2 ml; 300,89 mmol) en cloroformo (300 ml), se calienta la disolución de color amarillo claro hasta 60°C y se agita durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con diclorometano y se extrae con K₂CO₃ al 10%. Se separa la fase acuosa y se somete a retroextracción una vez con diclorometano, posteriormente se añade NaCl, y se extrae la mezcla de nuevo con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. Se adsorbe el producto en bruto obtenido de esta manera sobre sorbente y se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice SI50 de Combiflash Companion XL. Después de evaporación de las fracciones de producto, se tritura el residuo cristalino con dietil éter, se separa por filtración mediante succión y se seca a vacío; rendimiento: 2,0 g (57%), cristales.

Ejemplo 1

2-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A6")

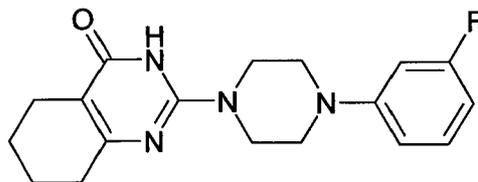


5 Se suspenden 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (91,8 ml; 0,51 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml), y se irradia la mezcla en el reactor de microondas (CEM Discover) a 150°C durante 2 h con agitación. Se retiran los cristales precipitados por filtración con succión, se enjuagan meticulosamente con etanol y dietil éter y se separa por filtración con succión. Se enjuaga el producto en bruto obtenido de esta manera de nuevo con etanol caliente y dietil éter, se separa por filtración con succión y se seca a vacío a 50°C; rendimiento: 86 mg (50%), cristales;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,09 (s. a., 1 H), 7,13 - 6,92 (m, 4H), 3,73 - 3,61 (m, 4H), 3,15 - 3,03 (m, 4H), 2,42 - 2,35 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 4H).

10 Ejemplo 2

2-[4-(3-Fluorofenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A5")

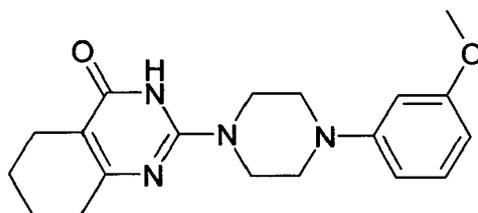


15 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y 1-(3-fluorofenil)piperazina (82,6 ml; 0,51 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 y se somete a tratamiento final; rendimiento: 54 mg (32%), cristales;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,0 (s. a., 1 H), 7,28 - 7,16 (m, 1 H), 6,84 - 6,72 (m, 2H), 6,60 - 6,50 (m, 1 H), 3,70 - 3,62 (m, 4H), 3,26 - 3,18 (m, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 4H).

Ejemplo 3 (referencia)

2-[4-(3-Metoxifenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A7")

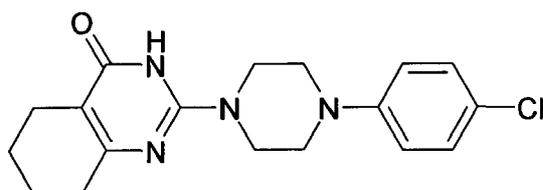


20 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol), clorhidrato de 1-(3-metoxifenil)piperazina (116,5 mg; 0,51 mmol) y trietilamina (141,3 ml; 1,02 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 (tiempo de reacción de 4 h) y se somete a tratamiento final; rendimiento: 79 mg (45%), cristales;

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,13 (s. a., 1 H), 7,17 - 7,05 (m, 1 H), 6,58 - 6,52 (m, 1 H), 6,48 (t, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,42 - 6,36 (m, 1 H), 3,76 - 3,69 (s, 3H), 3,71 - 3,61 (m, 4H), 3,21 - 3,09 (m, 4H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 4H).

Ejemplo 4

2-[4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A8")

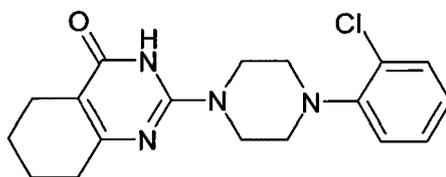


Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y 1-(4-clorofenil)piperazina (100,2 mg; 0,51 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 y se somete a tratamiento final; rendimiento: 83 mg (47%), cristales;

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,14 (s. a., 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,04 - 6,91 (m, 2H), 3,75 - 3,58 (m, 4H), 3,23 - 3,11 (m, 4H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 4H).

Ejemplo 5

2-[4-(2-Clorofenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A9")

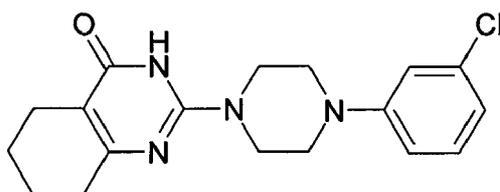


- 10 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y 1-(2-clorofenil)piperazina (84,9 μl ; 0,51 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 y se somete a tratamiento final; rendimiento: 65 mg (37%), cristales;

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,12 (s. a., 1 H), 7,42 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 4H), 3,06 - 2,95 (m, 4H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,32 - 2,20 (m, 2H), 1,74 - 1,57 (m, 4H).

Ejemplo 6

2-[4-(3-Clorofenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A11")

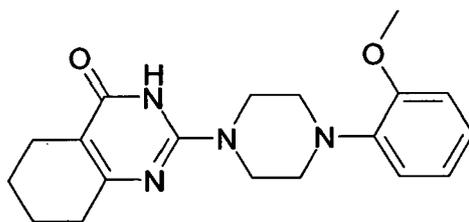


- 20 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol), clorhidrato de 1-(3-clorofenil)piperazina (118,8 mg; 0,51 mmol) y trietilamina (141,3 ml; 1,02 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 (tiempo de reacción de 4 h) y se somete a tratamiento final; rendimiento: 51 mg (29%), cristales;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,13 (s. a., 1H), 7,29 - 7,14 (m, 1 H), 7,04 - 6,87 (m, 2H), 6,86 - 6,74 (m, 1 H), 3,77 - 3,56 (m, 4H), 3,26 - 3,13 (m, 3H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 1,76 - 1,49 (m, 4H).

- 25 **Ejemplo 7(referencia)**

2-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A12")

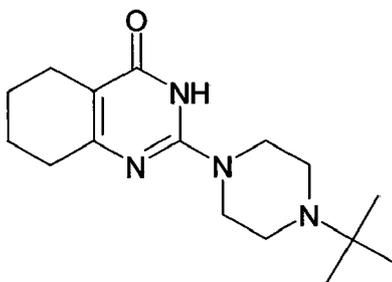


Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (98 mg; 0,51 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 (tiempo de reacción de 4 h) y se somete a tratamiento final; rendimiento: 52 mg (30%), cristales;

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,07 (s. a., 1 H), 7,03 - 6,83 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,70 - 3,61 (m, 4H), 3,01 - 2,92 (m, 4H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 4H).

Ejemplo 8

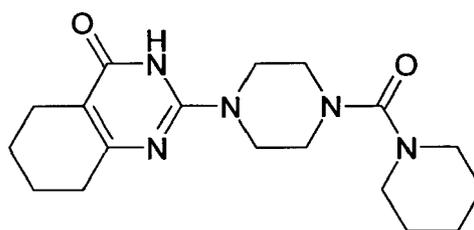
2-(4-terc-Butilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A13")



- 10 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y 1-terc-butilpiperazina (72,5 mg; 0,51 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 y se somete a tratamiento final; rendimiento: 42 mg (28%), cristales.

Ejemplo 9

2-[4-(Piperidin-1-carbonil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A15")

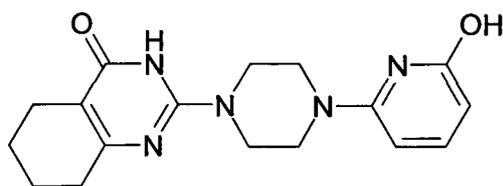


- 15 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y piperazin-1-ilpiperidin-1-ilmetanona (100,5 mg; 0,51 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1. Después de un tiempo de reacción de 4 h, se añaden de nuevo piperazin-1-ilpiperidin-1-ilmetanona (50,3 mg; 0,26 mmol) y alcohol isoamílico (0,5 ml), y se irradia la mezcla de nuevo en el reactor de microondas durante 4 h. Se disuelven los cristales obtenidos después de tratamiento final convencional en acetonitrilo y agua y se secan por congelación; rendimiento: 17 mg (9%), cristales;

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,81 - 3,74 (m, 4H), 3,36 - 3,29 (m, 4H), 3,25 - 3,15 (m, 4H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 4H), 1,63 - 1,47 (m, 6H).

Ejemplo 10

- 25 2-[4-(6-Hidroxipiridin-2-il)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A16")

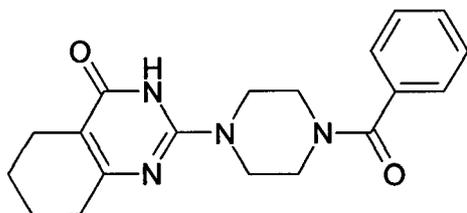


- 5 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y 6-piperazin-1-ilpiridin-2-ol (91,3 mg; 0,51 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 9 y se somete a tratamiento final. Se purifica el producto en bruto obtenido después de tratamiento final convencional mediante cromatografía en columna, se tritura con dietil éter, se separa por filtración con succión y se seca; rendimiento: 17 mg (10%), cristales;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,04 (s. a., 1H), 10,38 (s. a., 1H), 7,43 - 7,28 (m, 1 H), 6,21 - 6,05 (m, 1 H), 5,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 3,67 - 3,57 (m, 4H), 3,50 - 3,37 (m, 4H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 4H).

10 Ejemplo 11 (referencia)

2-(4-Benzoilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A17")

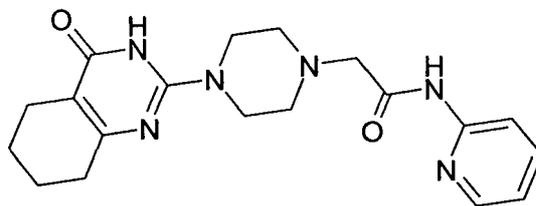


- 15 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol), clorhidrato de fenilpiperazin-1-ilmetanona (115,5 mg; 0,51 mmol) y trietilamina (141,3 ml; 1,02 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 9 (tiempo de reacción de 6 h) y se somete a tratamiento final. Se disuelven los cristales obtenidos después de purificación mediante cromatografía en columna en acetonitrilo y agua y se secan por congelación; rendimiento: 47 mg (27%), cristales;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,12 (s. a., 1 H), 7,52 - 7,36 (m, 5H), 3,84 - 3,32 (m, 8H), 2,43 - 2,31 (m, 2H), 2,31 - 2,16 (m, 2H), 1,74 - 1,54 (m, 4H).

20 Ejemplo 12

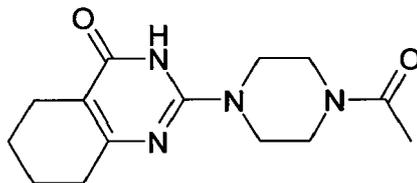
N-piridin-2-il-2-[4-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)piperazin-1-il]-acetamida ("A18")



- 25 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol), N-(2-piridil)-2-(piperazin-1-il)acetamida * 3HCl * 2H₂O (279,5 mg; 0,76 mmol) y trietilamina (282,5 ml; 2,04 mmol) en alcohol isoamílico (2 ml) según el procedimiento para el ejemplo 9 (tiempo de reacción de 8 h) y se somete a tratamiento final. Se disuelven los cristales obtenidos en acetonitrilo y agua y se secan por congelación; rendimiento: 19 mg (10%), cristales;

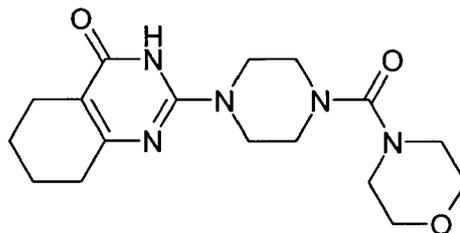
30 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,06 (s. a., 1H), 9,97 (s. a., 1H), 8,36 - 8,28 (m, 1 H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,85 - 7,74 (m, 1 H), 7,16 - 7,07 (m, 1 H), 3,65 - 3,53 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 4H), 2,40 - 2,31 (m, 2H), 2,27 - 2,19 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 4H).

Ejemplo 13

2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A19")

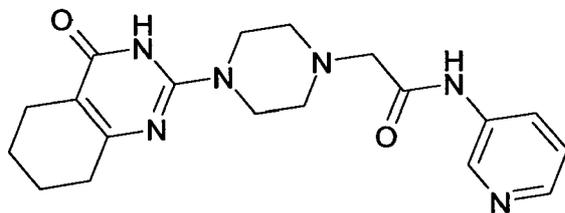
5 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y N-acetilpiperazina (98 mg; 0,76 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 (tiempo de reacción de 8 h) y se somete a tratamiento final. Se purifica el producto en bruto obtenido de esta manera mediante cromatografía en columna; rendimiento: 12 mg (8%), cristales;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11,11 (s. a., 1 H), 3,61 - 3,40 (m, 8H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,70 - 1,57 (m, 4H).

Ejemplo 14**10 2-[4-(Morfolin-4-carbonil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A20")**

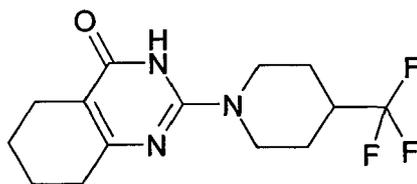
15 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y morfida del ácido piperazinocarboxílico (152,3 mg; 0,76 mmol) en alcohol isoamílico (1,5 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 (tiempo de reacción de 8 h) y se somete a tratamiento final. Se disuelven los cristales obtenidos en acetonitrilo y agua y se secan por congelación; rendimiento: 38 mg (21%), cristales;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11,11 (s. a., 1 H), 3,66 - 3,45 (m, 8H), 3,24 - 3,07 (m, 8H), 2,42 - 2,32 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 1,74 - 1,54 (m, 4H).

Ejemplo 15**2-[4-(4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)piperazin-1-il]-N-piridin-3-ilacetamida ("A23")**

20 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol), N-(3-piridil)-2-(piperazin-1-il)acetamida * 3HCl (251,9 mg; 0,76 mmol) y trietilamina (282,5 ml; 2,04 mmol) en alcohol isoamílico (2 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 (tiempo de reacción de 4 h) y se somete a tratamiento final.

Ejemplo 16**25 2-(4-Trifluorometilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A10")**

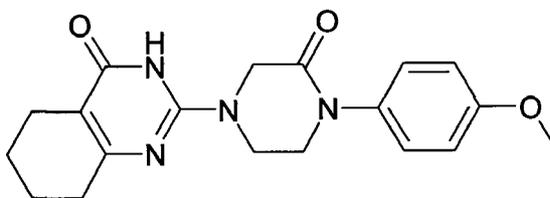


5 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol), 4-trifluorometilpiperidina * HCl (97 mg; 0,51 mmol) y trietilamina (141,3 ml; 1,02 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 (tiempo de reacción de 4 h) y se somete a tratamiento final. Se purifica el producto en bruto obtenido de esta manera mediante cromatografía en columna; rendimiento: 43 mg (28%), cristales;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11,06 (s. a., 1H), 4,38 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,94 - 2,73 (m, 2H), 2,67 - 2,45 (m, 1 H), 2,43 - 2,30 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 1,81 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,74 - 1,52 (m, 4H), 1,46 - 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 17

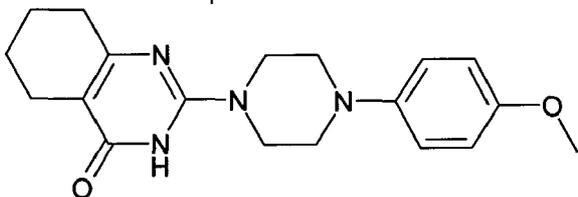
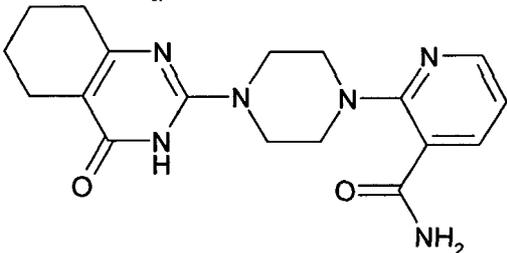
10 **2-[4-(4-Metoxifenil)-3-oxopiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A14")**

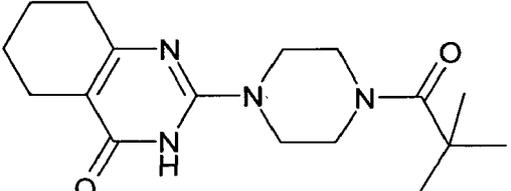
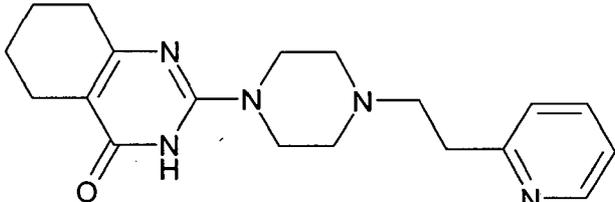
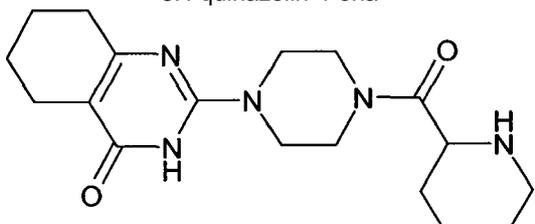
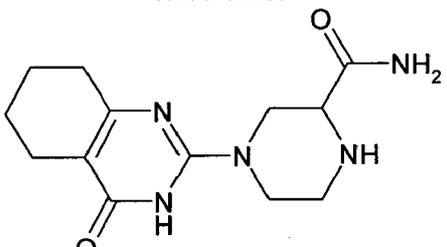
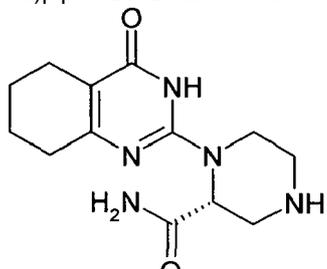
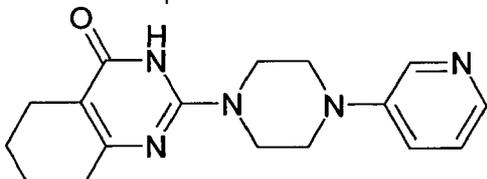


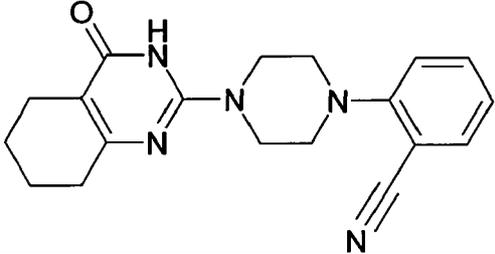
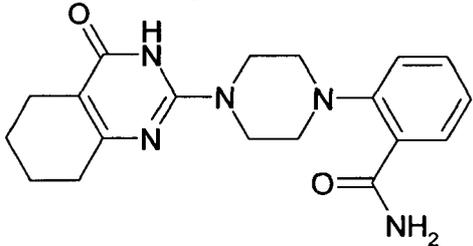
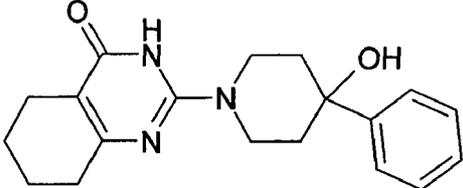
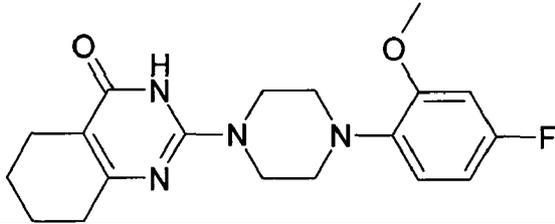
15 Se hacen reaccionar 2-metilsulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona (100 mg; 0,51 mmol) y 1-(4-metoxifenil)piperazin-2-ona (105 mg; 0,51 mmol) en alcohol isoamílico (1 ml) según el procedimiento para el ejemplo 1 (tiempo de reacción de 4 h) y se somete a tratamiento final. Se purifica el producto en bruto obtenido de esta manera mediante cromatografía en columna; rendimiento: 8 mg (4%), cristales;

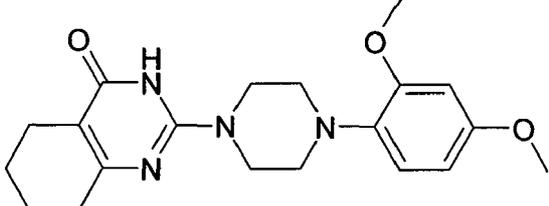
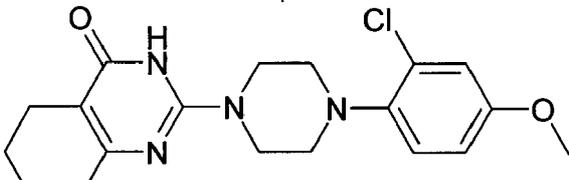
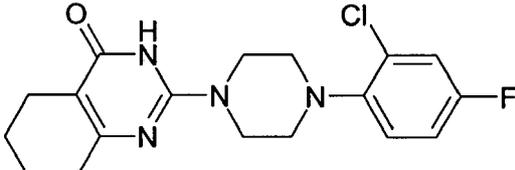
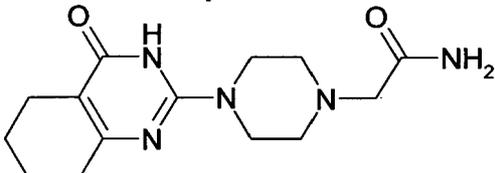
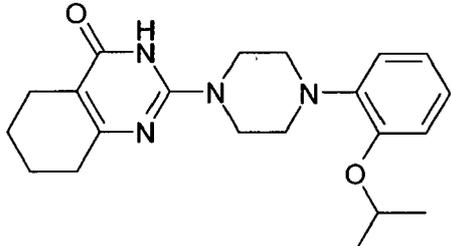
método de HPLC P; RT/min 2,87.

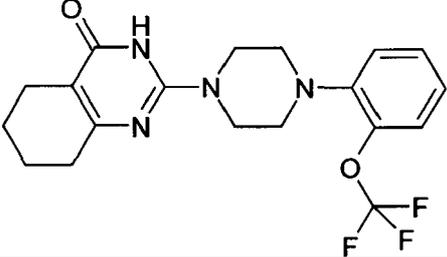
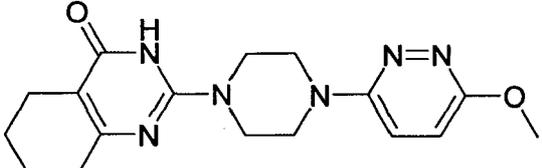
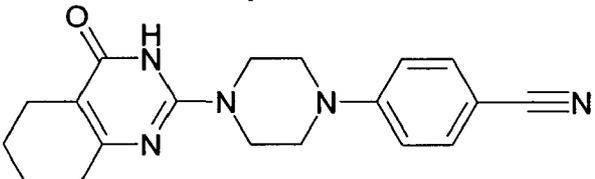
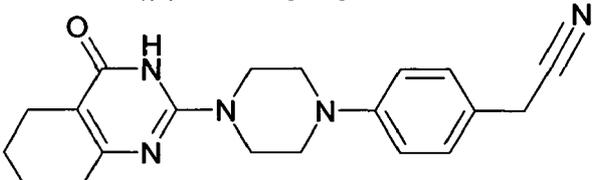
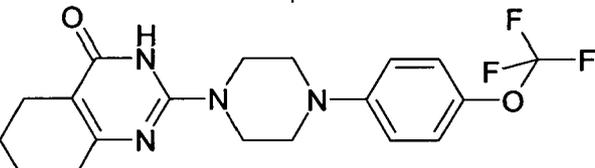
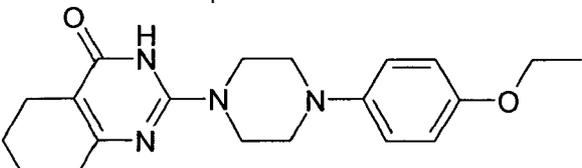
De manera análoga, se obtienen los siguientes compuestos

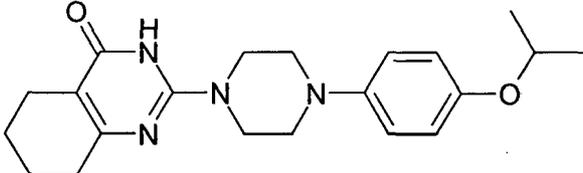
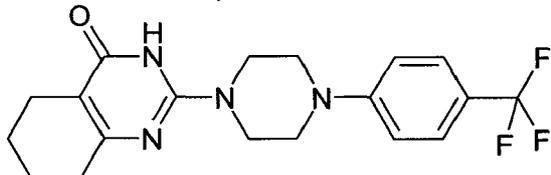
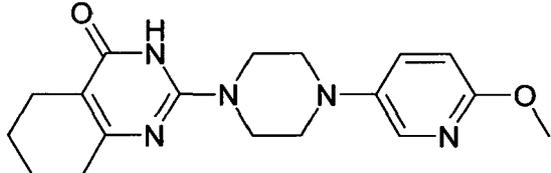
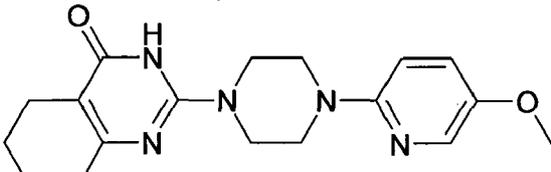
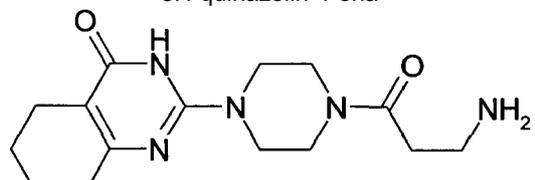
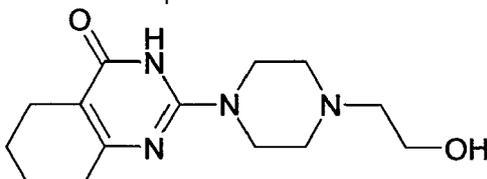
N.º de compuesto	nombre y/o estructura	Método de HPLC; RT/min
"A3" referencia	2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 2,93
"A22"	2-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]piridin-3-carboxamida 	$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11,10 (s, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 6,87 - 6,77 (m, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 7H), 3,08 - 2,94 (m, 4H), 2,43 - 2,31 (m, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 1,74 - 1,55 (m, 4H)
"A24"	2-[4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona	

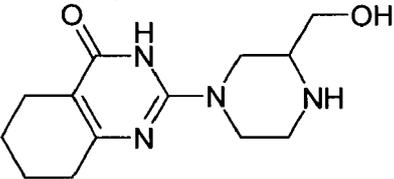
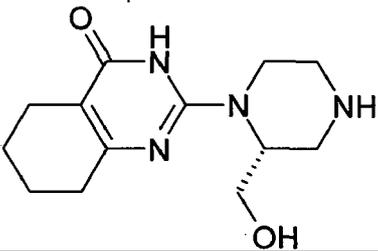
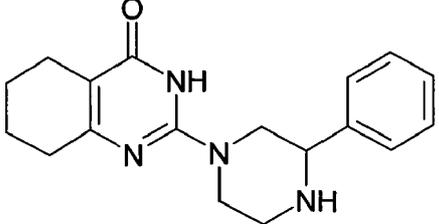
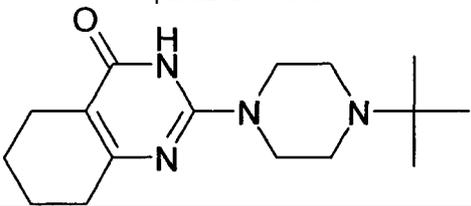
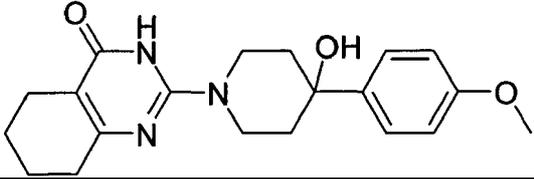
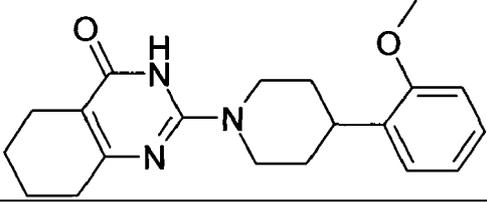
N.º de compuesto	nombre y/o estructura	Método de HPLC; RT/min
		
"A26"	Trifluoroacetato de 2-[4-[2-(2-piridil)etil]piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 2,46
¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) δ [ppm] 9,00 - 8,92 (m, 1H), 8,62 - 8,54 (m, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 4,18 - 3,99 (s, 4H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,64 - 3,51 (m, 6H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 1,85 - 1,67 (m, 4H)		
"A27"	2-[4-(piperidin-2-carbonil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
"A28"	4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-2-carboxamida 	
"A30"	(2R)-1-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-2-carboxamida 	
"A32"	2-[4-(3-piridil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 2,49

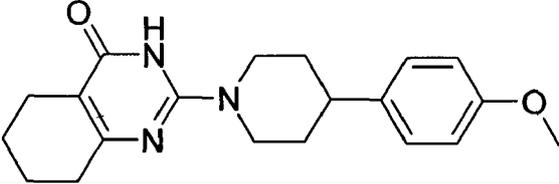
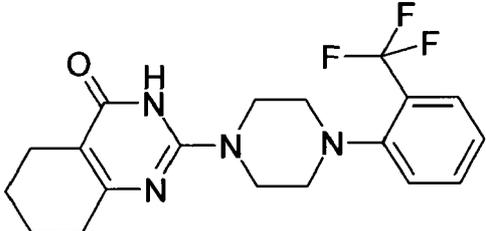
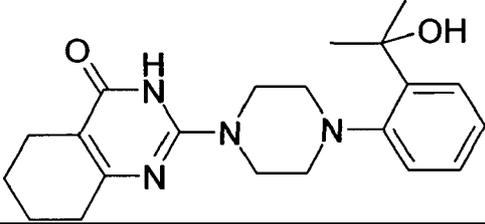
N.º de compuesto	nombre y/o estructura	Método de HPLC; RT/min
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,17 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 4H), 3,27 - 3,20 (m, 4H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 4H)
"A33"	2-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]benzocitrilo 	P; 3,03
		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,13 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 4H), 3,23 - 3,13 (m, 4H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 4H)
"A34"	2-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]benzamida 	
		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,11 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,1, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,96 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,42 - 2,34 (m, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 4H)
"A35"	2-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 2,83
		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,96 (s, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 6H)
"A36"	2-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,06 (s, 1H), 6,96 - 6,83 (m, 2H), 6,75 - 6,63 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,93 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 1,76 - 1,57 (m, 4H)
"A37"	2-[4-(2,4-dimetoxifenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona	P; 2,89

N.º de compuesto	nombre y/o estructura	Método de HPLC; RT/min
		
		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,14 (s, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 - 3,58 (m, 4H), 2,93 - 2,80 (m, 4H), 2,42 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 1,71 - 1,56 (m, 4H)
"A38"	2-[4-(2-cloro-4-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
"A39"	2-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,10 (s, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,9 Hz, 1 H), 7,27 - 7,11 (m, 2H), 3,69 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 4H), 2,96 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 1,73 - 1,58 (m, 4H)
"A40"	2-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]acetamida 	
"A42"	2-[4-(2-isopropoxifenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 3,15
		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,07 (s, 1 H), 6,97 - 6,84 (m, 4H), 4,60 (hept, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1 H), 3,71 - 3,60 (m, 4H), 3,05 - 2,95 (m, 4H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 4H), 1,30 - 1,24 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H)
"A43"	2-[4-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona	

N.º de compuesto	nombre y/o estructura	Método de HPLC; RT/min
		
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,10 (s, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,18 (dd, J= 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J= 8,1, 7,3, 1,6 Hz, 1H), 3,66 (t, J= 4,9 Hz, 4H), 3,02 (t, J= 4,9 Hz, 4H), 2,42 - 2,34 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 4H)	
"A44"	2-[4-(6-metoxipiridazin-3-il)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 2,55
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,12 (s, 1H), 7,43 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 3,49 (t, 4H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 1,72 - 1,55 (m, 4H)	
"A45"	4-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]benzoniitrilo 	
"A46"	2-[4-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]fenil]acetoniitrilo 	P; 2,95
	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,1 (s. a., 1 H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,67 (t, J= 5,2 Hz, 4H), 3,17 (t, J= 5,2 Hz, 4H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 4H)	
"A47"	2-[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
"A48"	2-[4-(4-etoxifenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 3,02

N.º de compuesto	nombre y/o estructura	Método de HPLC; RT/min
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,09 (s, 1 H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 6,86 - 6,76 (m, 2H), 3,94 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,19 - 2,28 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H)
"A49"	2-[4-(4-isopropoxifenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
"A50"	2-[4-(4-trifluorometilfenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 3,29
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,13 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,68 (t, 4H), 3,34 (t, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 4H)
"A51"	2-[4-(6-metoxi-3-piridil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	N; 1,82
		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 7,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,06 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 4H)
"A52"	2-[4-(5-metoxi-2-piridil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
"A21"	2-[4-(3-aminopropanoil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
"A25"	2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 2,37
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,96 (s, 1H), 4,38 (t, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 6H), 2,47 - 2,29 (m, 8H), 2,28 - 2,17 (m, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 4H)
"A29"	2-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-	

N.º de compuesto	nombre y/o estructura	Método de HPLC; RT/min
	quinazolin-4-ona 	
"A31"	2-[(2R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
"A41"	2-(3-fenilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
"B1"	2-(4-terc-butil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 2,48
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ +TFA-d ₄) δ [ppm] 4,67 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,64 - 3,46 (m, 2H), 3,31 - 3,15 (m, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 2H), 2,48 - 2,30 (m, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 4H), 1,41 (s, 9H)	
"A53"	2-[4-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 2,82
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,93 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,29 - 3,13 (m, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,76 - 1,87 (m, 2H), 1,72 - 1,54 (m, 6H)	
"A54"	2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 3,09
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,97 (s, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,18 - 3,06 (m, 1H), 2,96 - 2,81 (m, 2H),	

N.º de compuesto	nombre y/o estructura	Método de HPLC; RT/min
	2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 1,79 - 1,45 (m, 8H)	
"A55"	2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 3,03
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,98 (s, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 4,43 (d, J=11,8, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,27 - 2,21 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,57 (m, 4H), 1,57 - 1,45 (m, 2H)	
"A56"	2-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	P; 3,30
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,10 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,88 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 1,73 - 1,57 (m, 4H)	
"A57"	2-[4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona 	
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11,13 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,55 - 4,25 (m, 2H), 3,05 - 2,75 (m, 6H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 1,73 - 1,57 (m, 4H), 1,51 (s, 6H).	

Datos farmacológicos

Tabla 2 Inhibición de tanquirasas de algunos compuestos de fórmula I representativos según la reivindicación 1

N.º de compuesto	CE ₅₀ tanquirasa 1/2 (ensayo celular)	CI ₅₀ tanquirasa 1 (ensayo enzimático)	CI ₅₀ tanquirasa 2 (ensayo enzimático)
"A5"	C	B	B
"A6"	B	B	B
"A8"	C	B	B
A9"	B	A	B
"A10"	C	B	B
"A11"	B	B	B
"A13"	C	B	B
"A14"	C	C	C
"A15"	C	C	C
"A16"	C	C	C

ES 2 579 980 T3

N.º de compuesto	CE ₅₀ tanquirasa 1/2 (ensayo celular)	Cl ₅₀ tanquirasa 1 (ensayo enzimático)	Cl ₅₀ tanquirasa 2 (ensayo enzimático)
"A18"	C	B	B
"A19"	C	C	C
"A20"	C	C	C
"A25"		C	C
"A26"		B	B
"A32"		B	B
"A33"	B	A	B
"A34"		A	B
"A35"	B	B	B
"A36"	B	A	B
"A37"	B	B	B
"A39"	B	B	B
"A42"		B	B
"A43"		B	C
"A46"		B	B
"A48"		B	B
"A50"		B	B
"A51"	B	B	B
"A53"	B	B	B
"A54"	B	A	B
"A55"	C	A	B
"A56"	B	A	B

Cl₅₀: < 0,3 µM = A 0,3 - 3 µM = B 3 - 50 µM = C

Los compuestos mostrados en la tabla 2 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Tabla 3 Inhibición de tanquirasas y PARP1 de algunos compuestos de fórmula I representativos según la reivindicación 1

N.º de compuesto	Cl ₅₀ tanquirasa 1 (ensayo de ELISA)	Cl ₅₀ tanquirasa 2 (ensayo de ELISA)	Cl ₅₀ PARP1
"A5"	A	A	
"A6"	A	A	B
"A8"	A	A	
"A9"	A	A	B
"A10"	A	A	
"A11"	A	A	
"A33"	A	A	B
"A34"	A	A	A
"A36"	A	A	B
"A37"	A	A	
"A39"	A	A	
"A48"	A	A	
"A50"			
"A51"	B	B	
"A53"			
"A54"	A	A	
"A55"	A	A	
"A56"	A	A	

5 Cl₅₀: < 0,3 µM = A 0,3 - 3 µM = B 3 - 50 µM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

5 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada, a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se permite que se enfríe. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

10 **Ejemplo C: disolución**

Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, y se enrasa la disolución a 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Puede usarse esta disolución en forma de colirios.

15 **Ejemplo D: Pomada**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

20 Se prensa una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para dar comprimidos de tal modo que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

Se prensan comprimidos de manera análoga al ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

25 **Ejemplo G: Cápsulas**

Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 en cápsulas de gelatina dura de manera convencional de tal modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

30 Se esteriliza por filtración una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 en 60 l de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

N.º	Nombre y/o estructura
"A5"	2-[4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A6"	2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A8"	2-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A9"	2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A10"	2-(4-trifluorometilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A11"	2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A13"	2-(4-terc-butilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A14"	2-[4-(4-metoxifenil)-3-oxopiperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A15"	2-[4-(piperidin-1-carbonil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A16"	2-[4-(6-hidroxipiridin-2-il)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A18"	N-piridin-2-il-2-[4-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)piperazin-1-il]acetamida
"A19"	2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A20"	2-[4-(morfolin-4-carbonil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A21"	2-[4-(3-aminopropanoil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A22"	2-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]piridin-3-carboxamida
"A23"	2-[4-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)piperazin-1-il]-N-piridin-3-ilacetamida
"A24"	2-[4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A25"	2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A26"	2-[4-[2-(2-piridil)etil]piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A27"	2-[4-(piperidin-2-carbonil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A28"	4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-2-carboxamida
"A29"	2-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A30"	(2R)-1-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-2-carboxamida
"A31"	2-[(2R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A32"	2-[4-(3-piridil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A33"	2-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]benzonitrilo
"A34"	2-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]benzomida
"A35"	2-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A36"	2-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A37"	2-[4-(2,4-dimetoxifenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A38"	2-[4-(2-cloro-4-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A39"	2-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A40"	2-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]acetamida
"A41"	2-(3-fenilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A42"	2-[4-(2-isopropoxifenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A43"	2-[4-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A44"	2-[4-(6-metoxipiridazin-3-il)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A45"	4-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]benzonitrilo
"A46"	2-[4-[4-(4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-2-il)piperazin-1-il]fenil]acetamida
"A47"	2-[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A48"	2-[4-(4-etoxifenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A49"	2-[4-(4-isopropoxifenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A50"	2-[4-(4-trifluorometilfenil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A51"	2-[4-(6-metoxi-3-piridil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A52"	2-[4-(5-metoxi-2-piridil)piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A53"	2-[4-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A54"	2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A55"	2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A56"	2-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"A57"	2-[4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]piperazin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona

5 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Compuestos según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.
- 5 4. Compuestos para su uso según la reivindicación 3, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionados del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de transmisión hemática.
- 10 5. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.
6. Conjunto (kit) que consiste en envases independientes de
- 15 (a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.
7. Compuesto según la reivindicación 1, 2-(4-terc-butil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("A13"), y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.