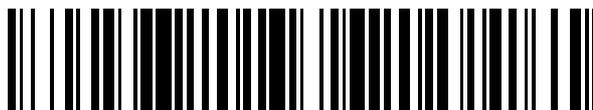


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 682**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2010 PCT/CN2010/001942**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12071684**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2010 E 10860214 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2646428**

54 Título: **Derivados heterocíclicos, procesos de preparación y usos médicos de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2016

73 Titular/es:
SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO LTD.
(100.0%)
Room 1309, 781 Cailun Road, Zhangjiang Hi-Tech
Park, Pudong New Area
Shanghai 201203, CN

72 Inventor/es:
GAO, DAXIN

74 Agente/Representante:
IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 590 682 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).

Derivados heterocíclicos, procesos de preparación y usos médicos de los mismos**DESCRIPCIÓN****5 Campo**

La presente invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos, a métodos para su preparación, a composiciones que los contienen y a sus usos, en particular a compuestos para su uso farmacéutico como inhibidores de la PARP.

10

Antecedentes

PARP es la abreviatura de "poli (ADP-ribosa) polimerasa". Las células cancerosas usan la enzima PARP para reparar el daño del ADN, incluyendo el daño causado por los medicamentos de quimioterapia. Los investigadores están examinando si los fármacos que inhiben la enzima PARP disminuirán este mecanismo de auto-reparación y harán que las células cancerosas sean más sensibles al tratamiento y promoción de la muerte de células cancerosas.

15

Los inhibidores de la PARP son un grupo de inhibidores farmacológicos de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP), que es importante para facilitar la reparación del ADN, controlar la transcripción del ARN, mediar en la muerte celular y regular la respuesta inmune. Por lo tanto, los inhibidores de la PARP se desarrollan para múltiples indicaciones; la indicación más importante es el cáncer. Hay varios tipos de cáncer que son más dependientes de la PARP que las células normales, por lo que la PARP un objetivo atractivo para la terapia quimioterapéutica del cáncer.

20

Existe un considerable interés en el desarrollo de inhibidores de la PARP como sensibilizadores de quimioterapia para su uso en terapia del cáncer y para limitar el daño celular después de isquemia o estrés endotóxico. Los fármacos citotóxicos, en general, o la radiación pueden inducir la activación de la PARP, y se ha demostrado que los inhibidores de la PARP pueden potenciar el daño del ADN y los efectos citotóxicos de la quimioterapia y la irradiación (ver Kock, et al, 45, J. Med. Chem. 4961, 2002). La reparación del ADN mediada por la PARP en respuesta a agentes que dañan el ADN representa un mecanismo de resistencia a los medicamentos en tumores, y la inhibición de esta enzima se ha demostrado que aumenta la actividad de la radiación ionizante y varios agentes antitumorales citotóxicos, incluyendo la temozolomida y el topotecan. Suto et al, en la Patente de los Estados Unidos N° 5.177.075, desvela varias líneas isoquino usadas para la mejora de los efectos letales de la radiación ionizante o de agentes quimioterapéuticos sobre las células tumorales. Weltin et al, "Effect of 6(5H)-Phenanthridinone, an Inhibitor of Poly (ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells", *Oncol. Res.*, 6:9, 399-403 (1994) desvelan que la inhibición de la actividad PARP reduce la proliferación de las células tumorales, y produjeron un marcado efecto sinérgico cuando las células tumorales se tratan simultáneamente con un fármaco alquilante. La PARP es por tanto una diana terapéutica potencialmente importante para la mejora de las terapias de cáncer que dañan el ADN.

25

Los inhibidores de la PARP también pueden inhibir el crecimiento de células que tienen defectos en la recombinación homóloga (RH) y la vía de reparación del ADN de doble cadena, véase, por ejemplo, Bryant et al, "Specific killing of BRCA2-deficient tumors with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase," *Nature* 434, 913 (2005); Farmer et al, "Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy," *Nature* 434, 917 (2005). Este efecto funciona sin la presencia de quimiosensibilizadores. Estados conocidos asociados a RH incluyen defectos de BRCA-1, defectos de BRCA-2, y cánceres asociados a anemia de Fanconi (McCabe et al., "Deficiency in the Repair of DNA Damage by Homologous Recombination and Sensitivity to Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition," *Cancer Res.* 66, 8109, 2006). Las proteínas identificadas como asociadas a la anemia de Fanconi incluyen FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL, y FANCM. Id. Para una revisión, véase Zaremba et al., "PARP Inhibitor Development for Systemic Cancer Targeting," *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 7, 515 (2007), y Lewis et al., "Clinical poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors for the treatment of cancer," *Curr. Opin. Investigational Drugs* 8, 1061 (2007).

30

35

40

45

50

Un gran número de inhibidores de la PARP conocidos han sido descritos en Banasik et al., "Specific Inhibitors of Poly (ADP-Ribose) Synthetase and Mono (ADP-Ribose)- Transferase", *J. Biol. Chem.*, 267:3, 1569-75 (1992), y en Banasik et al., "Inhibitors and Activators of ADP-Ribosylation Reactions", *Molec. Cell. Biochem.*, 138, 185-97 (1994).

55

Por otra parte los inhibidores de la PARP han sido descritos por Xiao-ing Cockcroft et al. "Phthalazinones 2: Optimisation and synthesis of novel potent inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16, 1040-1044 (2006).

60

Además de lo anterior, los inhibidores de la PARP se han desvelado y han sido descritos en las siguientes solicitudes de patente internacional: WO09/04356, WO04/80976, WO 00/42040; WO00/39070; WO00/39104; WO99/11623; WO99/11628; WO99/11622; WO 99/59975; WO99/11644; WO99/11945; WO99/11649; y WO99/59973. Los inhibidores de la PARP que potencian la letalidad de agentes citotóxicos por las células tumorales quimiosensibilizantes a los efectos citotóxicos de agentes quimioterapéuticos han sido descritos en, entre otros, los

65

documentos US2002/0028815; US2003/0134843; US2004/0067949; White AW, et al., 14 Bioorg. and Med. Chem Letts. 2433 (2004); Canon Koch SS, et al., 45 J. Med. Chem. 4961 (2002); Skalitsky DJ, et al, 46 J. Med. Chem. 210 (2003); Farmer H, et al, 434 Nature 917 (14 de abril de 2005); Plummer ER, et al., 11(9) Clin. Cancer Res. 3 402 (2005); Tikhe JG, et al., 47 J. Med. Chem. 5467 (2004); Griffin R.J., et al, documento WO98/33802; y Helleday T, et al, documento WO2005/012305.

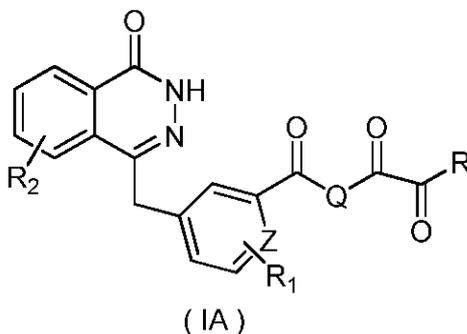
Además de la terapia del cáncer, los inhibidores de la PARP son considerados como un fármaco potencial para enfermedades agudas que amenazan la vida, tales como derrame cerebral e infarto de miocardio, diabetes, inflamación, así como un medicamento a largo plazo para enfermedades neurodegenerativas (Graziani G, Szabó C (julio de 2005) "Clinical perspectives of PARP inhibitors". Pharmacol. Res. 52 (1): 109-18).

Sumario

Los presentes inventores ahora han descubierto una serie de nuevos compuestos heterocíclicos como se reivindica en la reivindicación 1.

Los compuestos presentan un sorprendente incremento en el nivel de inhibición de la actividad de la enzima PARP, y/o en el nivel de potenciación de las células tumorales a la radioterapia y varias quimioterapias, y/o un sorprendente aumento de la solubilidad del compuesto (en medios acuosos y/o solución de tampón fosfato) –la mejora de la solubilidad puede ser útil en la formulación de los compuestos, por ejemplo, para la administración por vía iv, o para formulaciones orales (por ejemplo, líquidos y formas de comprimidos pequeños) para uso adulto y pediátrico. La biodisponibilidad oral de los compuestos de la presente invención se puede mejorar. Los compuestos también pueden ser menos susceptibles a la acción de MDR1 en las células.

Los compuestos de la presente invención que son de interés se refieren a compuestos de fórmula (IA), uno de sus estereoisómeros, la composición farmacéutica que los contiene, y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que:

Z es C-R₁ o N;

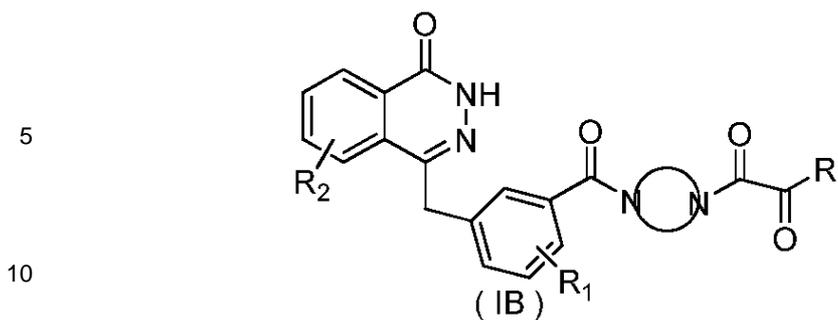
Q es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos dos átomos de nitrógeno como miembro de los átomos que forman el anillo, en el que los al menos dos átomos de nitrógeno se unen independientemente al grupo arilo o heteroarilo sustituido con -CO y el grupo -CO-CO-R en el átomo de carbono del carbonilo, respectivamente; y se selecciona del grupo que consiste en un grupo mono-heterocíclico, grupo heterocíclico puente, grupo bi-heterocíclico y grupo espiro-heterocíclico;

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido y heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, alcoxi alquilo inferior, haloalcoxi, hidroxilo, amido, aminocarbonilo, sulfonamido, ciano, alquino, alcoxi, ariloxi, carboxi y carboxilato; y

R₁ es hidrógeno, flúor o cloro;

R₂ es hidrógeno.

Un subconjunto de los compuestos (IA) de la presente invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmula (IB), uno de sus estereoisómeros, la composición farmacéutica que los contiene, y sus sales farmacéuticamente aceptables:



15 en la que:

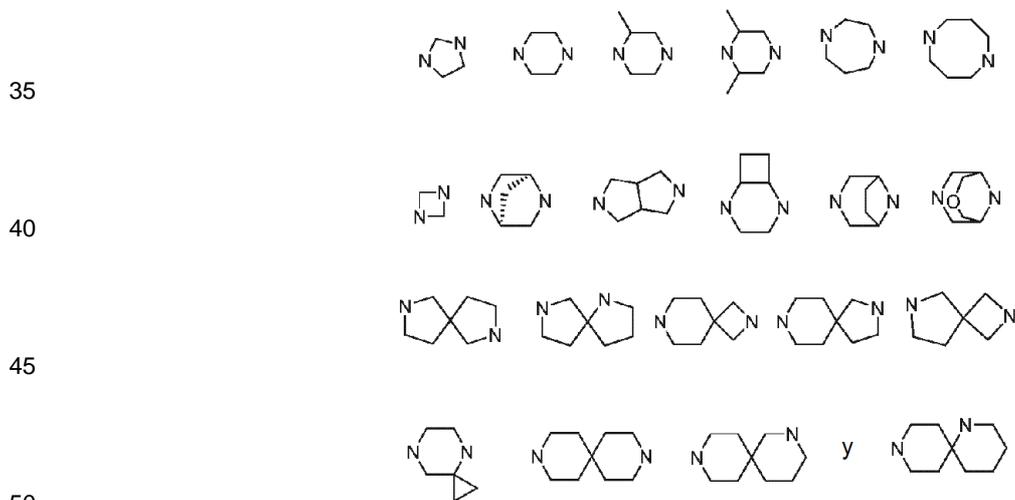
20 R se selecciona del grupo que consiste en alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido y heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, y alcoxi alquilo inferior, haloalcoxi, hidroxilo, amido, aminocarbonilo, sulfonamido, ciano, alquinilo, alcoxi, ariloxi, carboxi y carboxilato; y

R₁ es hidrógeno, flúor o cloro; y

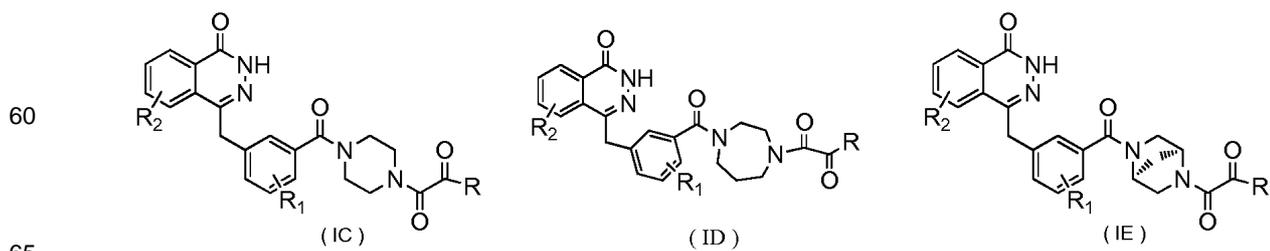
R₂ es hidrógeno; y



30 representa un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:



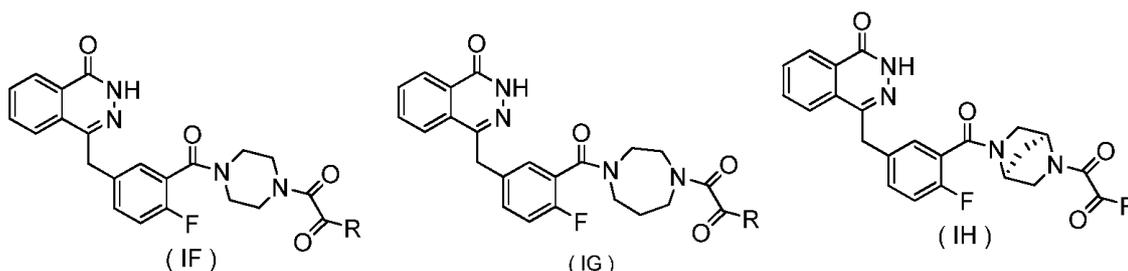
55 Otro subconjunto de compuestos (IA) de la presente invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmulas (IC), (ID) y (IE), un estereoisómero, la composición farmacéutica que los contiene, y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en las que:

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido y heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, y alcoxi alquilo inferior, haloalcoxi, hidroxilo, amido, aminocarbonilo, sulfonamido, ciano, alquino, alcoxi, arilo, carboxilo, y carboxilato; y
 R₁ es hidrógeno, flúor o cloro; y
 R₂ es hidrógeno.

Otros compuestos preferidos que son ftalazin-1(2H)-onas sustituidas de fórmula (IA) son los compuestos de fórmula (IF), de fórmula (IG) o de fórmula (IH), uno de sus estereoisómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables:



en las que:

R se selecciona del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo,



Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), o (IE), así como de estereoisómeros (IF), (IG) o (IH), la composición farmacéutica que los contiene o sus sales farmacéuticamente aceptables en una dosis terapéutica eficaz, así como un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un siguiente aspecto de la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la presente descripción, sus estereoisómeros, la composición farmacéutica que los contiene o sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento como inhibidor de la PARP.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 4 de la invención en la preparación de un medicamento para:

- (a) prevenir la formación de la cadena de poli (ADP-ribosa) inhibiendo la actividad de la enzima PARP celular.
- (b) el tratamiento de las siguientes enfermedades: enfermedad vascular; choque séptico; lesión isquémica, tanto cerebral como cardiovascular; lesión por reperfusión, tanto cerebral como cardiovascular; neurotoxicidad, incluyendo tratamientos agudos y crónicos de ictus y enfermedad de Parkinson; choque hemorrágico; daño oxidativo relacionado con el ojo; rechazo de trasplantes; enfermedades inflamatorias, tales como artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; esclerosis múltiple; efectos secundarios de la diabetes; así como tratamiento agudo de la citotoxicidad después de cirugía cardiovascular; pancreatitis; aterosclerosis; o enfermedades que mejoran por la inhibición de la actividad de la PARP;
- (c) usar como coadyuvante en la terapia del cáncer o para potenciar las células tumorales para el tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

En particular, los compuestos tal como se definen en el primer aspecto de la invención se pueden usar en terapias de combinación (o como adyuvantes) contra el cáncer, junto con agentes alquilantes, tales como metanosulfonato de metilo (MMS), temozolomida y dacarbazina (DTIC); también con inhibidores de la topoisomerasa-1 como el topotecan, irinotecan, rubitecan, exatecan, lurtotecan, gimetecan, diflomotecan (homocamptotecinas); así como no silatecanos 7-sustituido; las 7-sililo camptotecinas, BNP 1350; y los inhibidores de la topoisomerasa-I no camptotecina tales como indolocarbazoles; también inhibidores duales de la topoisomerasa-I y II como las benzofanacinas, XR11576/MLN 576 y benzopiridoindoles; los medicamentos contra el cáncer a base de platino carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. Dichas combinaciones se pueden proporcionar, por ejemplo, en forma de

preparaciones por vía intravenosa o para administración oral, dependiendo del método de administración preferido para el agente particular.

5 Otros aspectos adicionales de la invención proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad que mejora por la inhibición de la PARP, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define, preferentemente en forma de composición farmacéutica; y para su uso en el tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en el primer aspecto en combinación, preferentemente en forma de composición farmacéutica, de forma simultánea o
10 secuencialmente con radioterapia (radiación ionizante) o agentes quimioterapéuticos.

En aspectos adicionales de la presente invención, los compuestos se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer que es deficiente en la vía de reparación de la rotura de la doble cadena del ADN (DSB) dependiente de la recombinación homóloga (RH), o en el tratamiento de un paciente con un cáncer
15 que es deficiente en vía de reparación de DSB del ADN dependiente de RH, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

Breve descripción de las figuras

20 La Figura 1 muestra el resultado de ensayos del modelo con animales, en el que se mide el volumen medio del tumor de los ratones tratados con vehículo, compuestos, temozolomida (TMZ) sola o en combinación y se representa frente a los días de dosificación. Se puede observar que la combinación de TMZ y los compuestos de la presente invención tiene un efecto significativamente sinérgico.

25 La Figura 2 muestra el resultado de ensayos del modelo con animales, en el que se mide el peso corporal medio de los ratones tratados con vehículo, compuestos, temozolomida (TMZ) sola o en combinación y se representa frente a los días de dosificación.

Descripción detallada de la descripción

30 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la especificación y reivindicaciones tienen los significados definidos a continuación.

35 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos C₁-C₂₀ de cadena lineal y cadena ramificada. Preferentemente, un grupo alquilo es un alquilo de tamaño moderado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, pentilo y similares. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo, y similares. El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo que puede estar sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,
40 hidroxilo, alcoxi inferior, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior), ariloxi (opcionalmente sustituido con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior), heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior), haloalcoxi, amino, alquilamino, amido, aminocarbonilo, ciano,
45 alquinilo, alcoxilo, ariloxilo, ácido carboxílico, y éster carboxílico.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros todos carbono, un anillo bicíclico condensado de 3 miembros/6 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/6 miembros o de 6 miembros/6 miembros todos carbono o un anillo condensado multicíclico (un sistema de anillo "condensado" significa que cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo en el sistema), grupo en el que uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexadienilo, adamantilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo, y similares. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo(s) sustituyente(s) preferentemente es uno o más independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, alquilalcoxi inferior, ciano, acilo, tioacilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, mercapto, alcoxi inferior, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior), ariloxi (opcionalmente sustituido con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior), heteroarilo de 6 miembros (que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo, los átomos de carbono en el anillo que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior), heteroarilo de 5 miembros (con 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, los átomos de carbono y de nitrógeno del grupo opcionalmente
65 sustituidos con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior), alquilo heterocíclico de 5 o 6 miembros [con 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que

5 consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, los átomos de carbono y nitrógeno (si están presentes) del grupo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior, mercapto, alquilo inferior, arilitio (opcionalmente sustituido con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior)], ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido y S-sulfonamido.

10 El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, que tiene al menos 2 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos incluyen, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, y similares. El término "alqueno opcionalmente sustituido" significa que el alqueno puede estar sustituido con uno o más grupos, cada uno que es independientemente un grupo halo, ciano, alquilo inferior o alcoxi inferior.

15 El término "alquino" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, que tiene al menos 2 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, y similares. El término "alqueno opcionalmente sustituido" significa que el alquino puede estar sustituido con uno o más grupos cada uno que es independientemente un grupo halo, ciano, alquilo inferior o alcoxi inferior.

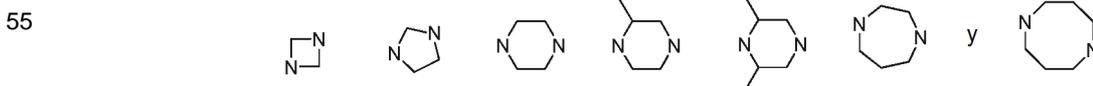
20 El término "arilo" se refiere a grupos que tienen al menos un anillo aromático, es decir, que tienen un sistema de electrones pi conjugados, incluyendo grupos cíclicos todos carbono de arilo, heteroarilo y biarilo. Ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo. Dicho grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, sulfonamido, mercapto, alquiltio, nitro, ciano, alcoxi, y alquilo.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un arilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S como átomos en el anillo, con los átomos restantes del anillo son C. Dicho anillo es un anillo de 5 miembros, un anillo de 6 miembros o un anillo bicíclico condensado de 6 miembros/6 miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquil pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, ftalazin-1-(2H)-ona-il-4, pirido [3,2-d] piridazin-5 (6H)-ona-il-8, y similares. Dicho grupo heteroarilo puede estar
30 opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, trihalometilo, hidroxilo, mercapto, alquiltio, amino, alquilamino inferior, sulfonamido, ciano, alcoxi, y alquilo.

35 El término "alquilo heterocíclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado de 4 a 9 átomos en el anillo, en el que uno o dos heteroátomos en el anillo se seleccionan del grupo que consiste en N, O, y S(O)_n (n es un número entero que oscila de 0 a 2), y los átomos restantes del anillo son C. Además, el anillo también puede tener uno o más dobles enlaces, pero no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugados. El alquilo heterocíclico no sustituido incluye, pero no se limita a pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperazinilo, y similares. El alquilo heterocíclico puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido,
40 el grupo sustituyente preferentemente es uno o más, más preferentemente uno, dos, o tres grupos, incluso más preferentemente uno o dos grupos, que se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo C₃-C₆, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, y acilo. Preferentemente, el alquilo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo inferior, cicloalquilo C₃-C₆, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, y carboxi.

45 El término "anillo heterocíclico" representado por Q se refiere a un grupo heterocíclico que contiene al menos dos átomos de nitrógeno como miembro de los átomos que forman el anillo, en el que los al menos dos átomos de nitrógeno se unen independientemente al grupo arilo o heteroarilo sustituido con -CO y al grupo -CO-CO-R en el átomo de carbono del carbonilo, respectivamente. El anillo heterocíclico puede ser un grupo mono-heterocíclico, un
50 grupo heterocíclico puente, un grupo bi-heterocíclico, o un grupo espiro-heterocíclico.

Los ejemplos de anillo mono-heterocíclico incluyen

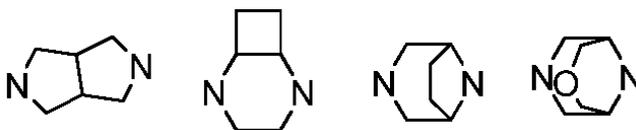


60 El ejemplo de anillo de puente-heterocíclico incluye



Los ejemplos de anillo bi-heterocíclico incluyen

5

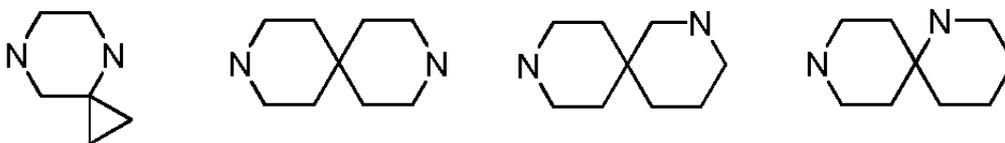


10 Los ejemplos de anillo espiro-heterocíclico incluyen

15



20



25

El grupo mono-heterocíclico, grupo heterocíclico puente, grupo bi-heterocíclico o grupo espiro-heterocíclico anteriores pueden estar sustituidos por uno a cuatro grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo inferior, cicloalquilo C₃-C₆, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, amino, y carboxi.

El término "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

30

El término "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-(alquilo) como a un grupo -O-(cicloalquilo no sustituido). Ejemplos representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares.

35

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo). Ejemplos representativos incluyen trifluorometoxi, tribromometoxi y similares.

40

El término "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, en el que el grupo arilo y heteroarilo son como se definen anteriormente. Ejemplos representativos incluyen fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi, y similares, y sus derivados.

El término "mercapto" se refiere a un grupo -SH.

45

El término "alquiltio" se refiere a un grupo -S-(alquilo) y un grupo -S-(cicloalquilo no sustituido). Ejemplos representativos incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, y similares.

50

El término "ariltio" se refiere a un grupo -S-arilo y un grupo -S-heteroarilo, en el que el grupo arilo y heteroarilo son como se definen anteriormente. Ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, feniltio, piridiniltio, furaniltio, tieniltio, pirimidiniltio, y similares, y sus derivados.

55

El término "acilo" se refiere a un grupo -C(O)-R₃, en el que R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, trihalometilo, cicloalquilo no sustituido, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, trihalometilo, alcoxi inferior, y halo), heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o más de un sustituyente, preferentemente uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, trihaloalquilo, alcoxi inferior, y halo), y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o más de un sustituyente, preferentemente uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por grupos alquilo inferior, trihaloalquilo, alcoxi inferior, y halo). Grupos acilo representativos incluyen acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, y similares.

60

El término "tioacilo" se refiere a un grupo -C(S)-R₃, en el que R₃ es como se ha definido anteriormente.

El término "acetilo" se refiere a un grupo -C(O)CH₃.

65

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo, preferentemente flúor o cloro.

El término "trifluorometilo" se refiere a un grupo $-\text{CF}_3$.

El término "ciano" se refiere a un grupo $-\text{C}\equiv\text{N}$.

El término "amino" se refiere a un grupo $-\text{NH}_2$.

5

El término "carboxi" se refiere a un grupo $-\text{COOH}$.

El término "carboxilato" se refiere a un grupo $-\text{COOR}_3$, en el que R_3 es alquilo o cicloalquilo.

10 El término "hidroxi alquilo" se refiere a un grupo $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$, en el que r es un número entero de 1 a 4.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que puede o puede no ocurrir el suceso o circunstancia descritos a continuación, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia pueden o pueden no ocurrir. Por ejemplo, "grupo arilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede o puede no estar presente, es decir, la descripción incluye situaciones en las que el grupo arilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo arilo no está sustituido con un grupo alquilo.

15

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos como se describe en la presente invención o sus estereoisómeros, o sales fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables, con otros componentes químicos, tales como vehículos y receptores fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a animales de sangre caliente y a seres humanos.

20

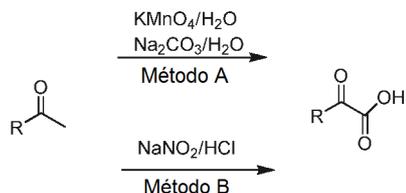
Síntesis de los compuestos de la presente invención

25

Los compuestos de la presente invención se preparan por procedimientos ilustrados en los esquemas adjuntos.

Esquema 1

30

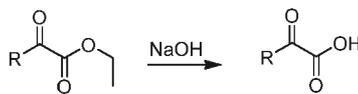


35

40

Esquema 2

45



50

55

60

65

Esquema 3

5

10

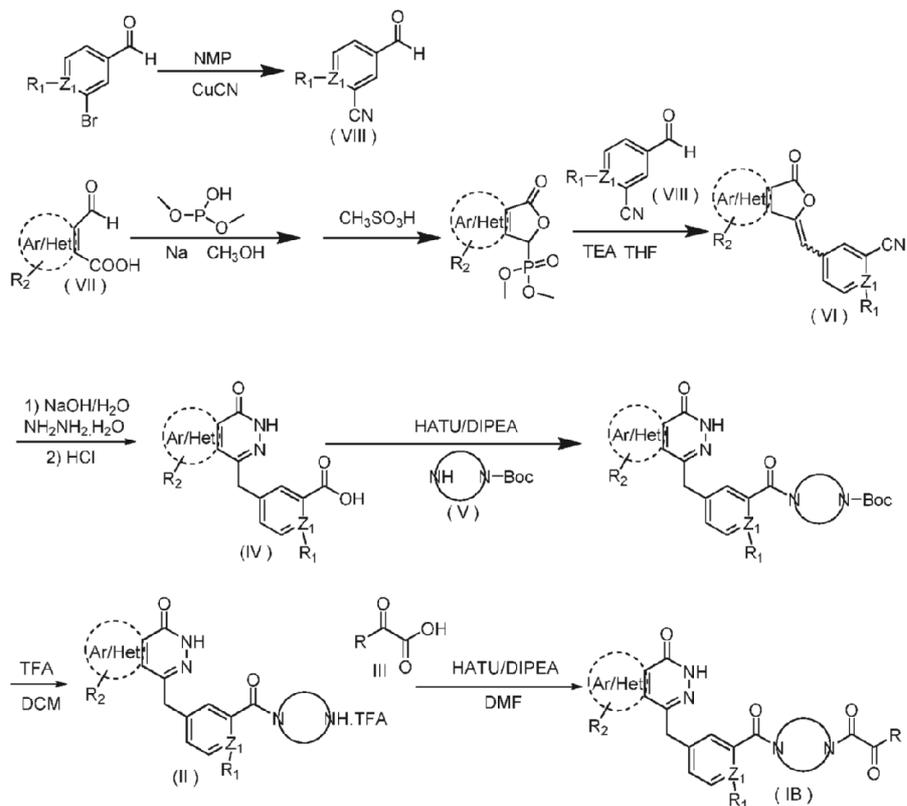
15

20

25

30

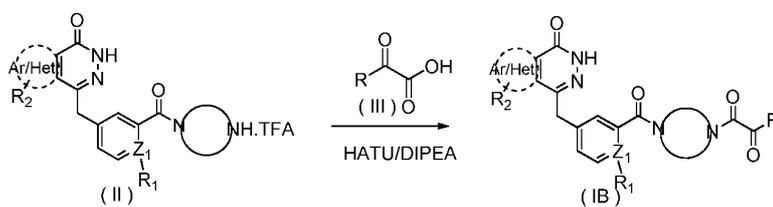
35



40 Los compuestos de fórmula (IB) se pueden sintetizar por reacción de un compuesto de fórmula (II) en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula (III) en la que R se define como anteriormente, en presencia de un reactivo tal como HATU o HOBT/EDCI y una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DMF a una temperatura en el intervalo de 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

45

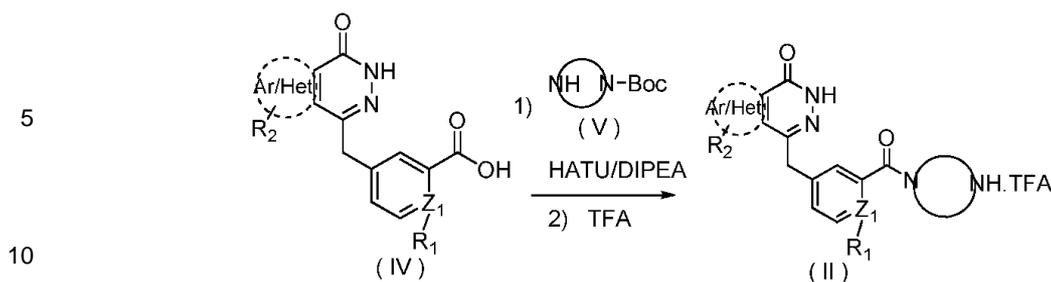
50



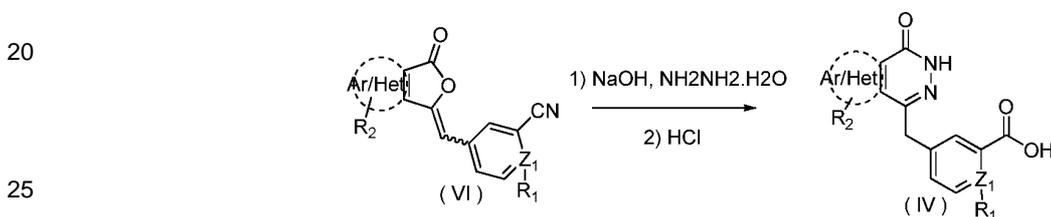
55 Los compuestos de fórmula (II) se pueden sintetizar por reacción de un compuesto de fórmula (IV) en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula (V) en presencia de reactivos tales como HATU o HOBT/EDCI en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DMF a una temperatura en el intervalo de 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado, y a continuación el grupo protector del producto resultante se desprotege por TFA en un disolvente tal como DCM a una temperatura en el intervalo de 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado.

60

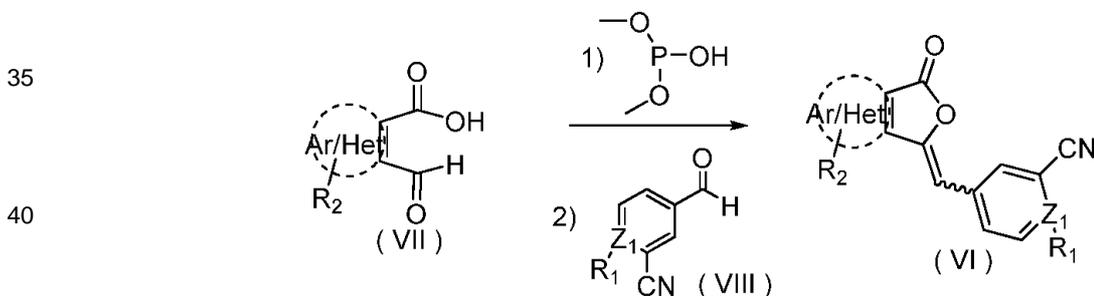
65



15 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden sintetizar por reacción de un compuesto de fórmula (VI) en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, con hidrazina en presencia de una base tal como hidróxido de sodio y un disolvente tal como agua a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado, y a continuación acidificando el producto resultante mediante HCl diluido.



30 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden sintetizar por acoplamiento de un compuesto de fórmula (VII) en la que R_2 es como se define anteriormente, con hidrógeno fosfito de dimetilo, y a continuación haciendo reaccionar el producto resultante con un compuesto de fórmula (VIII) en la que R_1 es como se define anteriormente a través de reacción típica de Wittig.



45 Los compuestos de fórmula (III), (V) y (VIII) están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar por métodos descritos en la literatura o en libros de texto.

50 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), o sus estereoisómeros, a la composición farmacéutica que los contienen o a sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que los compuestos pueden estar presentes en forma libre o en forma de sales de adición de ácido que son farmacéuticamente aceptables y no tóxicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen clorhidrato, p-toluenosulfonato, tartrato, maleato, lactato, metanosulfonato, sulfato, fosfato, citrato, acetato y trifluoroacetato, preferentemente p-toluenosulfonato, clorhidrato, tartrato, y trifluoroacetato.

55 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), o sus estereoisómeros, o sus sales en una dosis terapéuticamente eficaz, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable; y el uso de los compuestos de la presente divulgación o sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento como inhibidor de la PARP. En otras palabras, la presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos mencionados anteriormente en una dosis terapéuticamente eficaz, así como su uso en la preparación de un medicamento como inhibidor de la PARP.

60

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden estar en forma cristalina o no cristalina. Si el compuesto de acuerdo con la presente invención se encuentra en forma cristalina, pueden existir en diferentes formas polimórficas, y pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen una cantidad variable de agua. En general,

65

las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol, entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en diversas formas salinas farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas formas salinas que serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellas que son esencialmente no tóxicas y proporcionan las propiedades deseadas de farmacocinéticas, palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo o excreción. Otros factores, de naturaleza más práctica, que también son importantes en la selección, son el coste de las materias primas, y la facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad y fluidez del fármaco en bruto resultante.

10 Convenientemente, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar a partir de los ingredientes activos en combinación con portadores, adyuvantes, o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario de los compuestos formados, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos.

15 Por ejemplo, las sales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar por métodos químicos convencionales.

20

Generalmente, las sales se preparan haciendo reaccionar la base o ácido libres con una cantidad estequiométrica o una cantidad en exceso del ácido o la base inorgánicos u orgánicos deseados formadores de sal, en un disolvente o combinación de disolventes adecuados. Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tener centros

25 asimétricos y la presente invención se extiende a todas las formas isométricas incluyendo los estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos, así como enantiómeros y sus mezclas, por ejemplo racematos. Las diferentes formas isómeras se pueden separar o resolver entre sí por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

30 La invención descrita en este documento también incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento en combinación con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención descrita en el presente documento también incluye compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la PARP seleccionada entre cáncer, enfermedades vasculares, enfermedades

35 inflamatorias, choque séptico, lesión isquémica, diabetes, neurotoxicidad, choque hemorrágico, e infección viral en un mamífero, que comprende administrar a un paciente mamífero en necesidad de dicho tratamiento un compuesto como se describe en este documento en una cantidad que es eficaz para tratar dicha enfermedad mediada por la PARP.

40

La invención descrita en el presente documento también incluye compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un paciente mamífero en necesidad de dicho tratamiento un compuesto como se describe en este documento en una cantidad que es eficaz para tratar el cáncer.

45 Esta invención también se refiere a los compuestos para su uso en la inhibición del cáncer en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto en una cantidad que es eficaz para tratar diversos cánceres. Dicho método incluye el tratamiento del cáncer de cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón. Además, dicho método incluye el tratamiento de linfoma histiocítico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de próstata, adenocarcinoma de

50 pulmón y cánceres de pulmón de células pequeñas.

Cuando se administra a un paciente con el fin de tratar el cáncer, la dosis usada puede variar dependiendo del tipo de cáncer, la edad y el estado general del paciente, el compuesto particular administrado, la presencia o el nivel de toxicidad o los efectos adversos experimentados con el fármaco, y otros factores. Un ejemplo representativo de un

55 intervalo de dosificación adecuado es de tan solo aproximadamente 0,01 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto al día hasta aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto al día. Sin embargo, la dosificación administrada generalmente se deja a la discreción del médico.

Esta invención también se refiere a los compuestos para su uso en la inhibición de una PARP en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto para inhibir dicha

60 PARP a niveles normales, o en algunos casos a niveles inferiores a los normales, para así mejorar, prevenir o tratar el estado de enfermedad seleccionado entre cáncer, enfermedad vascular, diabetes, enfermedades inflamatorias, choque séptico, lesión isquémica, neurotoxicidad, choque hemorrágico, e infección viral.

65 Un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede administrar solos o en combinación con uno o más de agentes terapéuticos adicionales, en especial agentes citotóxicos y radioterapia. La posible terapia de combinación

se puede administrar adoptando la forma de combinaciones fijas o adoptando la administración de un compuesto de la invención y uno o más de agentes terapéuticos adicionales que se usan o se administran independientemente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Aparte o adicionalmente, un compuesto se puede administrar en especial para terapia de tumores en combinación con

- 5 quimioterapia, radioterapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se ha descrito anteriormente. Otros posibles tratamientos son las terapias de mantenimiento del estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso terapias quimiopreventivas, por ejemplo en pacientes en riesgo.
- 10 Cuando se administra a un paciente con el fin de tratar una enfermedad en la que están implicadas las PARP, la dosis usada puede variar dependiendo del tipo de enfermedad, la edad y el estado general del paciente, el compuesto particular administrado, la presencia o el nivel de toxicidad o los efectos adversos experimentados con el fármaco, y otros factores. Un ejemplo representativo de un intervalo de dosificación adecuado es de tan solo
- 15 aproximadamente 0,01 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto al día hasta aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto al día. Sin embargo, generalmente la dosificación administrada se deja a la discreción del médico.

El uso como medicamento preferentemente se lleva a cabo administrando el compuesto por vía parenteral. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye la administración por vía oral, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal. Generalmente se prefieren las formas subcutánea e intramuscular de administración parenteral. La presente invención también se puede llevar a cabo administrando el compuesto por vía subcutánea, intranasal, intrarrectal, transdérmica o intravaginal.

Los compuestos también se pueden administrar por inhalación. Por "inhalación" se entiende la administración intranasal e inhalación oral. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración, tales como una formulación en aerosol o un inhalador de dosis medida, se pueden preparar por técnicas convencionales.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con un segundo compuesto terapéuticamente activo. El vehículo farmacéutico empleado puede estar en forma, por ejemplo, de sólido, líquido o gas. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua, y similares. Los ejemplos de vehículos gaseosos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de carbono y nitrógeno. De

30 manera similar, el vehículo o los diluyentes pueden incluir material de retardo muy conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Se puede emplear una amplia variedad de formas de dosificación farmacéuticas. Si se usa una dosificación sólida para la administración oral, la preparación puede estar en la forma de comprimido, cápsula de gelatina dura, trocisco o losange. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero en general será de aproximadamente 0,025 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se desea una forma de dosificación líquida para la administración oral, la preparación normalmente está en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, suspensión o solución. Cuando se va a emplear una forma de dosificación parenteral, el fármaco puede estar en forma sólida o líquida, y se puede formular para su administración directa o puede ser adecuada para su reconstitución. También se incluyen formas de dosificación tópica. Ejemplos de formas de dosificación tópica son sólidos, líquidos y semisólidos. Los sólidos incluyen polvos finos, cataplasmas y similares. Los líquidos incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Los semisólidos incluyen cremas, ungüentos, geles, y similares. La cantidad de un compuesto de fórmula I usado por vía tópica variará, naturalmente, con el compuesto seleccionado y la naturaleza y gravedad de la afección, aunque se puede variar de acuerdo con el criterio del médico. Una dosis tópica representativa de un compuesto de

40 la invención es de tan solo aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 2,0 g, administradas de una a cuatro, preferentemente, de una a dos veces al día.

El ingrediente activo puede comprender, para su administración tópica, desde aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 % en p/p de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles o no estériles, y se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada, incluyendo opcionalmente un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro adecuado conservante, y que incluye opcionalmente un agente tensioactivo. La solución resultante se puede clarificar posteriormente por filtración, se puede transferir a un recipiente adecuado que a continuación se sella y se esteriliza en un autoclave o se mantiene a 98-100 °C durante media hora. Como alternativa, la solución se puede esterilizar por filtración y se puede transferirse asépticamente al recipiente. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para su inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,002 %), cloruro de benzalconio (0,01 %) y acetato de clorhexidina (0,01 %). Los disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen las adecuadas para su aplicación a la piel o los ojos. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida, y se puede preparar por métodos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para su aplicación a la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, ungüentos o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para su aplicación externa. Pueden prepararse mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo con una base grasa o no grasa, solo o en solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendra, de maíz, de cacahuete, de ricino o aceite de oliva; grasa de lana o sus derivados, o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o macrogeles. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como ésteres de sorbitán o sus derivados de polioxietileno. También se pueden incluir agentes de suspensión, tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices, y otros ingredientes tales como lanolina.

Métodos de implementación específicos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la divulgación, pero los ejemplos no se deben considerar como limitantes del alcance de la descripción.

Ejemplos

Las estructuras de todos los compuestos se identificaron por resonancia nuclear magnética (RMN ^1H) y espectrometría de masas (MS). Los desplazamientos químicos (δ) se registraron de RMN ^1H en ppm (10^{-6}). La RMN se realizó en un espectrómetro Varian Mercury-plus-400 MHz. Los disolventes adecuados fueron cloroformo deuterado (CDCl_3), dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d_6) y metanol deuterado (CD_3OD) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, y los desplazamientos químicos se registraron en ppm (10^{-6}).

Se determinó una MS de baja resolución mediante un espectrómetro de masas LCQ-Advantage Thermo Finnigan.

La actividad media de inhibición de la enzima PARP CI_{50} se midió por Thermo Electron Co., Vantaa, Finlandia.

El gel de sílice de capa fina fue una placa de gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o GF254 Qingdao.

La cromatografía en columna usaba generalmente gel de sílice Yantai Huanghai de malla 200-300 como vehículo.

DMSO- D_6 : dimetil sulfóxido deuterado.
 CDCl_3 : cloroformo deuterado.
 CD_3OD : metanol deuterado

Preparación de los compuestos intermedios clave

Preparación de ácido 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoico

A una solución de 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etilo (5 g, 29,36 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió lentamente hidróxido de sodio acuoso ((2,35 g, 58,72 mmol, disuelto en agua (30 ml)), y se agitó durante 20 h a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se disolvió en agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2), y a continuación la capa acuosa se sometió a ajuste de pH a 1~2 con HCl concentrado, y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se añadió a metanol (200 ml) y se agitó durante toda la noche, se filtró y el filtrado se concentró y se secó para dar el producto en bruto (4,13 g, 99 %) en forma de sólido de color blanco, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

m/z $[\text{M}-1]^-$ 141,0

Preparación de ácido 2-ciclopropil-2-oxoacético

La mezcla de 1-ciclopropiletanona (10 g, 118,9 mmol), y carbonato de sodio (145 mg, 1,36 mmol) en agua (66 ml) se calentó a 50 °C, y a continuación la solución de KMnO_4 (19,8 g, 125,2 mmol) en agua (594 ml) se añadió lentamente durante 10 h a esta temperatura, seguido por la adición de metanol (90 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir un sólido blanco. El sólido se añadió a acetona (80 ml) y se calentó durante 30 minutos a 65 °C, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, el sólido blanco se precipitó y se recogió por filtración, y se secó para dar el producto deseado (10 g, 74 %) en forma de sólido de color blanco. m/z $[\text{M}-1]^-$ 113,0

RMN ^1H (CD_3OD): δ 2,49-2,43 (1H, m), 1,06-0,98 (4H, m)

Preparación de ácido 2-(furan-2-il)-2-oxoacético

A una suspensión de 1-(furan-2-il)etanona (5 g, 45,5 mmol) en agua (68 ml) se le añadió HCl concentrado (22,3 ml) y se calentó a 65 °C, y a continuación el nitrito de sodio acuoso (22 g, 318,5 mmol, disuelto en 107 ml de agua) se añadió gota a gota durante 2 h con un pH final de 3,0-3,5. Después de que la mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h, se añadió otro lote de nitrito de sodio acuoso (1,4 g, 20 mmol, disuelto en 7 ml de agua) gota a gota y se calentó a 65 °C durante otros 40 min; la reacción se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 300 ml de DCM, y la fase acuosa se extrajo con DCM (x3 100 ml), el pH de la fase acuosa se ajustó a 0,5 con HCl concentrado, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró hasta sequedad, el residuo se disolvió con una pequeña cantidad de acetato de etilo y éter de petróleo, y se mantuvo a temperatura ambiente, el sólido se precipitó, se lavó con éter de petróleo y se secó para dar el producto deseado (1,03 g, 16,2 %) en forma de sólido marrón.
m/z [M-1]⁺ 139,0

Ejemplo 1

15 1-ciclopropil-2-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil) piperazin-1-il) etano-1,2-diona
Preparación de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo

20 A NMP (40 ml) se le añadieron 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (10 g, 0,05 mol) y CuCN (5 g, 0,055 mol). La mezcla resultante se calentó a 170 °C durante 24 horas hasta que la reacción se hubo completado (controlado por TLC), y se enfrió a 80 °C, se añadió 10 g de celite y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y agua (125 ml), la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para proporcionar el compuesto objetivo (8 g, 100 %) en forma de sólido amarillo claro.
25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,99 (1H, s), 8,18 (2H, m), 7,43 (1H, m).

Preparación de dimetil (3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il) fosfonato

30 A metanol seco (40 ml) se le añadió lentamente sodio (1,15 g, 50 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂ mientras se agita, y a continuación se añadió hidrógeno fosfito de dimetilo (5,5 g, 50 mmol) y ácido 2-formilbenzoico (5,25 g, 35 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se añadió lentamente a ácido metanosulfónico (5,5 g, 55 mmol) y se concentró a presión reducida para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se repartió entre DCM y agua fría (100 ml cada uno), y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto (5,7 g, 67 %) en forma de sólido de color blanco, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.
35 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,96 (1H, d), 7,75 (2H, m), 7,61 (1H, m), 5,73 (1H, d), 3,93 (3H, d), 3,60 (3H, d)

40 Preparación de 2-fluoro-5-((3-oxoisobenzofuran-1 (3H)iliden) metil) benzonitrilo

45 A la solución de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (0,74 g, 5 mmol) y dimetilfosfonato de 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilo (1,2 g, 5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió trietilamina (0,7 ml, 5 mmol) gota a gota a una temperatura por debajo de 15 °C, que a continuación se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le añadió agua y se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, hexanos y éter, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto objetivo (1,2 g, 92,3 %) en forma de sólido amarillo claro (una mezcla 50:50 de isómeros E y Z), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
50 RMN (CDCl₃): δ 8,13 (1H, m), 8,05 (1H, m), 7,98 (1H, m), 7,79 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,30 (1H, m), 6,35 (1H, s)
Preparación de ácido 2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoico

55 A la mezcla de 2-fluoro-5-((3-oxoisobenzofuran-1 (3H) iliden) metil) benzonitrilo (1,2 g, 4,5 mmol) en agua (6,5 ml) se le añadió hidróxido de sodio acuoso (0,84 g en 1,6 ml de agua) gota a gota, y a continuación se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a 70 °C, se añadió hidrato de hidrazina (6,4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se ajustó a pH 3-4 añadiendo HCl acuoso (2 N). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto objetivo (0,9 g, 70 %) en forma de sólido de color rosa, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.
60 m/z [M-1]⁺ 296,90
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 13,22 (1H, s ancho), 12,61 (1H, s), 8,27 (1H, m), 7,99-7,81 (4H, m), 7,59 (1H, m), 7,25 (1H, m), 4,36 (2H, s)

65 Preparación de carboxilato de 4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil) piperazin-1-terc-butilo

Se disolvieron ácido 2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoico (100 mg, 0,33 mmol), piperazin-1-

carboxilato de terc-butilo (187,3 mg, 1,0 mmol), HATU (255 mg, 0,67 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 3,0 mmol) en DMF (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (50 ml cada uno), y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para obtener el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:3) para proporcionar el compuesto objetivo (100 mg, 64 %) en forma de sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,39 (1H s), 8,47 (1H, m), 7,79-7,70 (3H, m), 7,34-7,26 (2H, m), 7,04 (1H, m), 4,28 (2H s), 3,75-3,27 (8H, m), 1,47 (9H, s)

10 Preparación de la sal de TFA de 4-(4-fluoro-3-(piperazin-1-carbonil) bencil) ftalazin-1(2H)-ona

A una solución de 4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,21 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) y se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el producto en bruto en forma de sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 m/z [M + 1]⁺ 367,3

Preparación de 1-ciclopropil-2-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil) piperazin-1-il) etano-1,2-diona

20 Se mezclaron la sal de TFA de 4-(4-fluoro-3-(piperazin-1-carbonil) bencil) ftalazin-1(2H)-ona (1,24 g, 2,68 mmol), ácido 2-ciclopropil-2-oxoacético (2,84 g, 24,84 mmol), DIPEA (6,9 ml, 41,4 mmol), y HATU (4,08 g, 10,8 mmol) en DMF (100 ml), la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche hasta que la reacción se hubo completado (controlada por TLC). A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml cada uno, la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml)). La fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1) y se recristalizó en metanol para proporcionar el producto deseado (610 mg, 49,3 %) en forma de sólido de color blanco.

25 m/z [M + 1]⁺ 463,3

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,46 (1H, s ancho), 8,48-8,46 (1H, m), 7,81-7,71 (3H, m), 7,36-7,30 (2H, m), 7,9-7,2 (1H, m), 4,29-4,27 (2H, d), 3,89-3,32 (8H, m), 2,44-2,31 (1H, m), 1,27-1,12 (4H, m)

Ejemplo 2

35 1-ciclopropil-2-((1S,4S)-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil)-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptan-2-il) etano-1,2-diona

Preparación de 5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil)-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo

40 Se disolvieron ácido 2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoico (400 mg, 1,32 mmol), 2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo (665 mg, 3,35 mmol), HATU (1,02 g, 2,68 mmol), y DIPEA (1,2 ml, 6,7 mmol) en DMF (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (50 ml cada uno), y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para obtener el producto en bruto (1,23 g) en forma de aceite marrón, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 m/z [M-1]⁻ 477,2

Preparación de sal de TFA de 4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carbonil)-4-fluorobencil) ftalazin-1(2H)-ona

50 A la solución de 5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil)-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo (1,23 g en bruto obtenido en la etapa anterior) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (4 ml), y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el producto en bruto en forma de aceite amarillo (2,64 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55 m/z [M + 1]⁺ 379,4

Preparación de 1-ciclopropil-2-((1S,4S)-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil)-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptan-2-il) etano-1,2-diona

60 Se mezclaron la sal de TFA de 4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carbonil)-4-fluorobencil) ftalazin-1(2H)-ona (el producto en bruto obtenido a partir de la etapa anterior), ácido 2-ciclopropil-2-oxoacético (917 mg, 8,04 mmol), DIPEA (1,5 ml, 12,06 mmol) y HATU (1,02 g, 2,68 mmol) en DMF (30 ml). Después de que la mezcla de reacción resultante se agitate a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml cada uno). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

65

(DCM:MeOH 40:1) para dar el producto deseado [(350 mg, rendimiento del 55 %, en base al ácido 2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoico (400 mg)] en forma de sólido blanquecino.

m/z [M + 1]⁺ 475,4

5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,57-10,30 (1H, s ancho), 8,44 (1H, m), 7,77-7,63 (3H, m), 7,50-7,23 (2H, m), 7,05-6,92 (1H, m), 5,25-4,85 (2H, m), 4,50-4,48 (2H, d), 3,91-3,30 (4H, m), 2,94-2,68 (1H, m), 1,97-1,85 (2H, m), 1,20-0,96 (4H, m)

Ejemplo 3

10 1-ciclopropil-2-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil)-1,4-diazepan-1-il) etano-1,2-diona

Preparación de 4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se disolvieron ácido 2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoico (100 mg, 0,335 mmol), 1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (201 mg, 1 mmol), HATU (255 mg, 0,67 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 2,88 mmol) en DMF (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (50 ml cada uno), y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para obtener el producto en bruto (370 mg) en forma de aceite marrón, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

m/z [M-Boc-1]⁺ 379

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,55-10,44 (1H, m), 8,43 (1H, m), 7,76 (3H, m), 7,27 (2H, m), 7,05-6,98 (1H, m), 4,26 (2H, s), 3,78-3,26 (8H, m), 2,10-1,55 (2H, m), 1,47 (9H, s)

Preparación de sal de TFA de 4-(3-(1,4-diazepan-1-carbonil)-4-fluorobencil) ftalazin-1(2H)-ona

25 A la solución del producto en bruto del 4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (370 mg en bruto obtenido en la etapa anterior) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (1 ml) y se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el producto en bruto en forma de aceite amarillo (300 mg), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

M/z [M + 1]⁺ 381 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,36-8,34 (1H, m), 7,94-7,79 (3H, m), 7,52-7,48 (1H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,19-7,15 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,95-3,23 (8H, m), 2,18-1,99 (2H, m)

30 Preparación de 1-ciclopropil-2-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)-1,4-diazepan-1-il)etano-1,2-diona

35 Se mezclaron la sal de TFA de 4-(3-(1,4-diazepan-1-carbonil)-4-fluorobencil) ftalazin-1(2H)-ona (el producto en bruto obtenido de la etapa anterior), ácido 2-ciclopropil-2-oxoacético (230 mg, 2,01 mmol), DIPEA (0,5 ml, 2,9 mmol) y HATU (255 mg, 0,67 mmol) en DMF (20 ml). Después de que la mezcla de reacción resultante se hubo agitado a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml cada uno). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH 80:1) para dar el producto deseado [(38 mg, 24 % de rendimiento, en base al ácido 2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoico (100 mg)] en forma de sólido de color blanco.

m/z [M + 1]⁺ 477,1

45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,30 (1H, s ancho), 8,45-8,43 (1H, m), 7,80-7,69 (3H, m), 7,30-7,22 (2H, m), 7,07-6,99 (1H, m), 4,27-4,26 (2H, d), 3,86-3,31 (8H, m), 2,39-2,35 (1H, m), 1,71-1,88 (2H, m), 1,28-1,9 (4H, m)

Ejemplo 4

50 1-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil) piperazin-1-il)-2-feniletano-1,2-diona

55 Se mezclaron la sal de TFA de 4-(4-fluoro-3-(piperazin-1-carbonil) bencil) ftalazin-1(2H)-ona (311 mg, 0,65 mmol), ácido 2-oxo-2-fenilacético (900 mg, 6 mmol), DIPEA (2 ml, 11,6 mmol) y HATU (1010 mg, 2,65 mmol) en DMF (50 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días hasta que la reacción se hubo completado (controlado por TLC). A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml cada uno, la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml)). La fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó en primer lugar por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1) y se volvió a purificar por TLC preparativa (DCM:MeOH = 40:1) para proporcionar el producto deseado (110 mg, 32,9 %) en forma de sólido de color blanco.

60 m/z [M + 1]⁺ 499,1

RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,15 (1H, s ancho), 8,49-8,42 (1H, m), 7,95-7,91 (2H, m), 7,77-7,66 (4H, m), 7,64-7,48 (2H, m), 7,33-7,25 (2H, m), 7,08-6,85 (1H, m), 4,28-4,24 (2H, d), 3,98-3,32 (8H, m)

Ejemplo 5

65 1-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil) piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutano-1,2-diona

Se mezclaron la sal de TFA de 4-(4-fluoro-3-(piperazin-1-carbonil) bencil) ftalazin-1(2H)-ona (310 mg, 0,65 mmol), ácido 3,3-dimetil-2-oxobutanoico [1,37 g (60 %), 6,3 mmol], DIPEA (2 ml, 11,6 mmol) y HATU (1030 mg, 2,72 mmol) en DMF (50 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 44 h hasta que la reacción se hubo completado (controlado por TLC). A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml cada uno, la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml)). La fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó en primer lugar por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1) y se volvió a purificar por TLC preparativa (DCM:MeOH = 40:1) para proporcionar el producto deseado (150 mg, 46,9 %) en forma de sólido de color blanco.

m/z [M + 1]⁺ 479,1
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,06 (1H, s ancho), 8,45-8,43 (1H, m), 7,77-7,68 (3H, m), 7,32-7,28 (2H, m), 7,07-6,99 (1H, m), 4,27-4,26 (2H, d), 3,92-3,16 (8H, m), 1,28-1,24 (9H, d)

15 Ejemplo 6

1-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil)-1,4-diazepan-1-il)-3,3-dimetilbutano-1,2-diona

Se mezclaron la sal de TFA de 4-(3-(1-carbonil-1,4-diazepan)-4-fluorobencil) ftalazin-1(2H)-ona (320 mg, 0,65 mmol), ácido 3,3-dimetil-2-oxobutanoico [1,6 g (60 %), 7,39 mmol], DIPEA (3 ml, 17,4 mmol), y HATU (1,5 g, 3,92 mmol) en DMF (50 ml). Después de que la mezcla de reacción resultante se hubo agitado a temperatura ambiente durante 87 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml cada uno). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por TLC preparativa (EA:PE = 1:1) para dar el producto deseado (30 mg, 9,1 %) en forma de sólido de color blanco.

m/z [M + 1]⁺ 493,4
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,49 (1H, m), 7,76-7,70 (3H, m), 7,35-7,24 (2H, m), 7,4 hasta 7,2 (1H, m), 4,31-4,28 (2H, m), 3,91-3,20 (8H, m), 1,95-1,72 (2H, m), 1,27 (9H, m)

30 Ejemplo 7

1-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil)-1,4-diazepan-1-il)-2-feniletano-1,2-diona

Se mezclaron la sal de TFA de 4-(3-(1,4-diazepan-1-carbonil)-4-fluorobencil) ftalazin-1(2H)-ona (320 mg, 0,65 mmol), ácido 2-oxo-2-fenilacético (1,4 g, 9,32 mmol), DIPEA (3 ml, 17,4 mmol), y HATU (1,8 g, 4,72 mmol) en DMF (50 ml). Después de que la mezcla de reacción resultante se hubo agitado a temperatura ambiente durante 85 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml cada uno). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para dar el producto deseado (140 mg, 41 %) en forma de sólido amarillo claro.

m/z [M + 1]⁺ 513,4
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,41 (1H, s ancho), 8,46-8,38 (2H, m), 7,95-7,87 (2H, m), 7,79-7,60 (4H, m), 7,53-7,45 (2H, m), 7,39-7,22 (2H, m), 7,08-6,95 (1H, m), 4,31-4,28 (2H, d), 3,93-3,30 (8H, m), 1,78-1,62 (2H, m)

Ejemplo 8

1-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil)-1,4-diazepan-1-il)-2-(furan-2-il) etano-1,2-diona

Se mezclaron la sal de TFA de 4-(3-(1,4-diazepan-1-carbonil)-4-fluorobencil) ftalazin-1(2H)-ona (320 mg, 0,65 mmol), ácido 2-(furan-2-il)-2-oxoacético (563 mg, 4 mmol), DIPEA (1 ml, 6 mmol), y HATU (510 mg, 1,34 mmol) en DMF (30 ml). Después de que la mezcla de reacción resultante se hubo agitado a temperatura ambiente durante 60 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml cada uno). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:3) para dar el producto deseado (111 mg, 31 %) en forma de sólido amarillo claro.

m/z [M + 1]⁺ 503,3
 RMN ¹H (CDCl₃): 10,61 (1H, s ancho), 8,46-8,40 (1H, m), 7,78-7,67 (4H, m), 7,40-7,26 (3H, m), 7,08-6,96 (1H, m), 6,61-6,58 (1H, m), 4,27 (2H, s), 3,90-3,34 (8H, m), 2,17-1,99 (2H, m).

Ejemplo 9

65 1-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil) piperazin-1-il)-2-(furan-2-il)etano-1,2-diona

Se mezclaron la sal de TFA de 4-(4-fluoro-3-(piperazin-1-carbonil) bencil) ftalazin-1(2H)-ona (155 mg, 0,32 mmol), ácido 2-(furan-2-il)-2-oxoacético (278 mg, 1,98 mmol), DIPEA (0,5 ml, 3 mmol) y HATU (251 mg, 0,66 mmol) en DMF (30 ml), la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 h hasta que la reacción se hubo completado (controlado por TLC). A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml

- 5 cada uno, y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml)). La fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:3) para dar el producto deseado (20 mg, 20,4 %) en forma de sólido amarillo claro.
- 10 m/z [M + 1]⁺ 489,2
 RMN ¹H (CDCl₃): 10,56 (1H, s ancho), 8,45 (1H, s), 7,77-7,70 (4H, m), 7,50-7,32 (3H, m), 7,07- 6,98 (1H, m), 6,61 (1H, s), 4,29 (2H, s), 3,82-3,36 (8H, m).

Ejemplo 10

- 15 1-((1S,4S)-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(furan-2-il)etano-1,2-diona

Se mezclaron la sal de TFA de 4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carbonil)-4-fluorobencil) ftalazin-1(2H)-ona (200 mg, 0,41 mmol), 2-(furan-2-il)-2-oxoacético (352 mg, 2,52 mmol), DIPEA (0,63 ml, 3,78 mmol) y HATU (320 mg, 0,84 mmol) en DMF (30 ml). Después de que la mezcla de reacción resultante se hubo agitado a temperatura ambiente durante 60 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml cada uno). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:3) para proporcionar el producto deseado (106 mg, 50,5 %) en forma de sólido amarillo claro.

- 20 M/z [M + 1]⁺ 501,4
 RMN ¹H (CDCl₃): 10,61 (1 H, s ancho), 8,46 (1H, s), 7,81-7,62 (6H, m), 7,60-7,26 (1H, m), 7,25-6,98 (1 H, m), 6,60 (1 H, s), 4,30 (2H, s), 3,94-3,38 (6H, m), 2,04-1,89 (2H, m).

30

Ejemplo 11

1-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil) piperazin-1-il) propano-1,2-diona

- 35 Se mezclaron la sal de TFA de 4-(4-fluoro-3-(piperazin-1-carbonil) bencil) ftalazin-1(2H)-ona (157,5 mg, 0,34 mmol), ácido 2-oxopropanoico (0,15 ml (d=1,26), 2,15 mmol), DIPEA (0,5 ml, 3 mmol) y HATU (258,6 mg, 0,68 mmol) en DMF (20 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h hasta que la reacción se hubo completado (controlado por TLC). A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (50 ml cada uno, la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml)). La fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el producto deseado (20 mg, 13,5 %) en forma de sólido amarillo claro

- 40 m/z [M + 1]⁺ 437,3
 45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 11,10 (1H, s ancho), 8,47-8,45 (1H, d), 7,78-7,69 (3H, m), 7,35-7,25 (2H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 4,29 (2H, s), 3,82-3,35 (8H, m), 2,46-2,43 (3H, d)

Ejemplo 12

- 50 1-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)-1,4-diazepan-1-il)propano-1,2-diona

Se mezclaron la sal de TFA de 4-(3-(1,4-diazepan-1-carbonil)-4-fluorobencil) ftalazin-1(2H)-ona (320 mg, 0,65 mmol), ácido 2-oxopropanoico [0,3 ml (d=1,26), 4,29 mmol], DIPEA (1 ml, 6 mmol), y HATU (510 mg, 1,34 mmol) en DMF (30 ml). Después de que la mezcla de reacción resultante se hubo agitado a temperatura ambiente durante 60 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (100 ml cada uno). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto. A continuación, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2) para dar el producto deseado (136 mg, 45,1 %) en forma de sólido de color blanco

- 55 m/z [M + 1]⁺ 451,3
 60 RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,99 (1H, s ancho), 8,46 (1H, m), 7,76 (3H, m), 7,25-7,1 (3H, m), 4,28 (2H, s), 3,85-3,33 (8H, m), 2,44 (3H, s)

Ejemplo 13

- 65 3,3,3-trifluoro-1-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il) metil) benzoil) piperazin-1-il)propano-1,2-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 en forma de sólido amarillo claro
m/z [M + 1]⁺ 491,2

Ejemplo 14

3,3,3-trifluoro-1-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)-1,4-diazepan-1-il)propano-1,2-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 en forma de sólido amarillo claro
m/z [M + 1]⁺ 505,2

Ejemplo 15

1-((1S,4S)-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,3-dimetilbutano-1,2-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 en forma de sólido amarillo claro
m/z [M + 1]⁺ 491,2

Ejemplo 16

1-((1S,4S)-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-feniletano-1,2-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 en forma de sólido amarillo claro
m/z [M + 1]⁺ 511,2

Los compuestos de la invención de fórmula (I), y sus hidratos, solvatos, isómeros, o sus sales que tienen la eficacia de inhibir la PARP se pueden evaluar mediante los siguientes ensayos:

A: Evaluación de la inhibición de la PARP

Evaluar el efecto inhibitor de los compuestos analizados sobre la actividad de la PARP, y calcular los valores CI₅₀. Como fármaco de referencia positiva se usó la 3-aminobenzamida (Trevigen, MD, EE.UU.).

Para analizar la actividad inhibitora que poseen los compuestos de ensayo se empleó el kit HT Universal Colorimetric PARP Assay Kit With Histones and Coating Buffer (TREVIGEN, Cat# 4671-096-K) (de Shanghai de Novo Pharmatech Co Ltd).

Protocolo

Recubrimiento de placa

Añadir una alícuota de 50 µl de histonas diluidas por pocillo de la proteína de unión a una placa clara, cubriendo la placa con una tapa, una cubierta de placa adhesiva o parafina, e incubando durante toda la noche a 4 °C.

Bloqueo de la placa

La placa se lava 4 veces con PBS 1X (Sangon Biotech, Shanghai) + 0,1 % de Triton X-100 (Sangon Biotech, Shanghai) (200 µl/pocillo), se bloquea añadiendo 100 µl de 1X Strep-Diluent a cada pozo, y se incuba cubierta a temperatura ambiente durante 1 hora o durante toda la noche a 4 °C. A continuación, la placa se lava de nuevo 4 veces con 1X PBS + 0,1 % de Triton X-100 (200 µl/pocillo).

Reacción de ribosilación

Después de retirar las tiras de la envoltura, a los pocillos se les añaden diluciones seriadas del inhibidor de interés. A continuación a los pocillos que contienen inhibidor se les añade enzima PARP diluida (1 unidad/pocillo), y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. A cada pocillo se le añaden 25 µl de cóctel 1X PARP, y se incuban a temperatura ambiente durante 30-60 minutos.

El control de la actividad es de 1 unidad/pocillo sin inhibidores PARP-HSA. Estos pocillos proporcionan el punto de referencia de la actividad del 100 %. El uso de pocillos de recubiertos de histona se debe incluir como controles positivos si se usan otras proteínas de ensayo.

El control negativo se prepara sin PARP, para determinar la absorbancia de fondo. Se distribuyen 25 µl de cóctel 1X PARP en cada pocillo usando una pipeta multicanal, y la placa se incuba a temperatura ambiente durante 30-60 minutos.

Detección

Después de lavar 4 veces con 1X PBS + 0,1 % de Triton X-100 (200 µl/pocillo), a cada pocillo se le añaden 50 µl de

Strep-HRP diluido, y se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, la placa se lava de nuevo 4 veces con 1X PBS + 0,1 % de Triton X-100 (200 µl/pocillo). A cada pocillo se le añaden 50 µl de sustrato colorimétrico TACS-Sapphire™, y se incuban, en oscuridad, durante 10-30 minutos. El desarrollo del color se debe supervisar para el color azul observable en los pocillos y la placa se lee a 630 nm en un lector de placas de 96 pocillos con filtros de 630 nm o 450 nm (Thermo Electron Co., Vantaa, Finlandia). La reacción se puede detener mediante la adición de 50 µl por pocillo de HCl 0,2 M y la absorbancia se lee a 450 nm.

Resultado: Todos los compuestos exhibían actividades de inhibición de la PARP *in vitro*, que eran mucho más potentes que la de la 3-aminobenzamida. Los compuestos analizados tienen una CI_{50} que oscila de 6,6 nM a 200 nM para la inhibición de la PARP, mientras que la 3-aminobenzamida solamente tiene una CI_{50} que es de 51,0 µM.
B. Ensayos de proliferación de células V-C8 (BRCA2 deficientes) y V-C8#13-5 (BRCA2 competentes).

Los siguientes métodos se pueden usar para medir las actividades de los compuestos que inhiben la actividad enzimática de la PARP de acuerdo con la presente invención.

Células V-C8 (BRCA2 deficientes) y V-C8 # 13-5 (BRCA2 competentes) se mantuvieron en medio F10 suplementado con el 10 % de FBS. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 1×10^4 células por ml y se deja que se adhieran a la placa durante toda la noche. Las células se incubaron en presencia del medicamento (incluyendo los compuestos de acuerdo con la presente invención y el fármaco de control positivo) para 120 h y se determinó la supervivencia celular por el ensayo de sulforrodamina B (SRB) (Skehan P, et al. J. Natl. Cancer Inst 1990; 82: 1107-1112). La densidad óptica de cada muestra se leyó en un lector de microplacas a 510 nm.

Los compuestos de la presente invención se analizaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad enzimática de la PARP. La tasa de inhibición o de la semi-concentración de inhibición CI_{50} (concentración de compuesto de ensayo a la que se inhibe el 50 % de la actividad enzimática) para cada compuesto se determina mediante la incubación de cantidades fijas de la mezcla de sustrato y enzima con varias concentraciones diferentes de los compuestos de ensayo.

La CI_{50} de la inhibición de la PARP de los compuestos de ensayo se modificó entre 42 nM y 200 nM

Conclusión:

Los compuestos analizados tienen una potente actividad inhibidora de la PARP.

C: Ensayos de modelos animales

Procedimiento experimental:

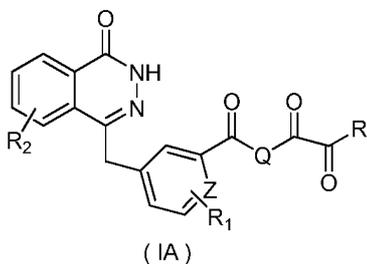
Ratones sin pelo hembra (Balb/cA-nude, 6-7 semanas de edad) se adquirieron en el Centro para Animales de Laboratorio de Shanghai, Academia de Ciencias de China, Shanghai, China. Los ratones se estabularon en condiciones libres de patógenos con pienso para roedores esterilizada en autoclave y agua disponible *ad libitum*. Cada ratón se inoculó s.c. con células de cáncer de mama MX-1 en 0,1 ml de PBS sobre el flanco izquierdo. Cuando el volumen del tumor alcanzó 200-350 mm³, los ratones se asignaron al azar en base a las mediciones iniciales del volumen del tumor y se trataron con vehículo, los compuestos, temozolomida (TMZ) solos o en combinación. Los volúmenes tumorales se midieron con un calibrador digital electrónico y se calcularon usando la fórmula de la longitud (mm) x anchura (mm)²/2 y expresadas en mm³. Se usó la prueba t de Student para evaluar la significación estadística de las diferencias observadas.

Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2. La Figura 1 muestra el resultado de los ensayos del modelo con animales, en el que se mide el volumen medio del tumor de los ratones tratados con vehículo, los compuestos, temozolomida (TMZ) solos o en combinación y se representa frente a los días de dosificación. Se puede observar que la administración combinada de TMZ y los compuestos de la presente invención tiene un efecto significativamente sinérgico.

La Figura 2 muestra el resultado de ensayos de modelo con animales, en el que se mide el peso corporal medio de los ratones tratados con vehículo, los compuestos, temozolomida (TMZ) solos o en combinación y se representa frente a los días de dosificación.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de las ftalazin-1(2H)-onas sustituidas de fórmula (IA), uno de sus estereoisómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que:

Z es C-R₁ o N;

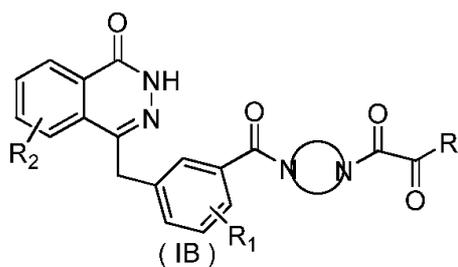
Q es un anillo heterocíclico que contiene al menos dos átomos de nitrógeno como miembro de los átomos que forman el anillo, en el que los al menos dos átomos de nitrógeno se unen independientemente al grupo arilo o heteroarilo sustituido con -CO y el grupo -CO-CO-R en el átomo de carbono del carbonilo, respectivamente; y se selecciona del grupo que consiste en un grupo mono-heterocíclico, grupo heterocíclico puente, grupo bi-heterocíclico y grupo espiro heterocíclico;

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido y heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, alcoxi alquilo C₁-C₄, haloalcoxi, hidroxilo, amido, aminocarbonilo, sulfonamido, ciano, alquinilo, alcoxi, ariloxi, carboxi y carboxilato; y

R₁ es hidrógeno, flúor o cloro; y

R₂ es hidrógeno.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una ftalazin-1(2H)-ona sustituida de fórmula (IB), uno de sus estereoisómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables:

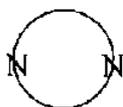


en la que:

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, alcoxi alquilo C₁-C₄, haloalcoxi, hidroxilo, amido, aminocarbonilo, sulfonamido, ciano, alquinilo, alcoxi, ariloxi, carboxi y carboxilato; y

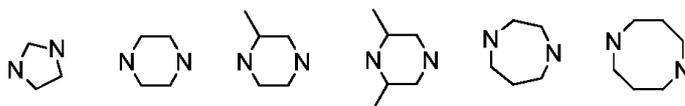
R₁ es hidrógeno, flúor o cloro; y

R₂ es hidrógeno; y

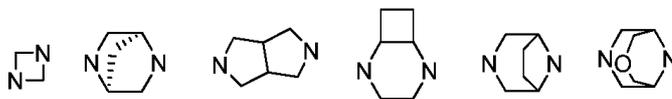


representa un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:

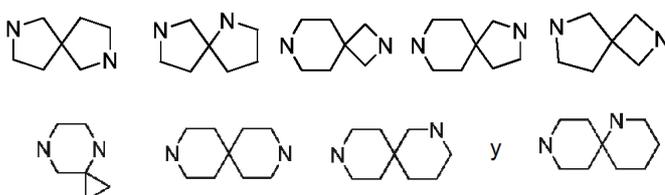
5



10



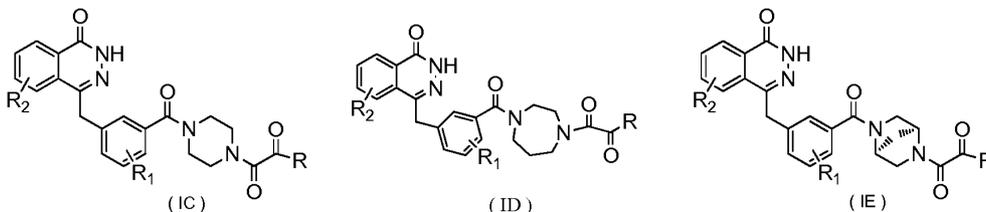
15



20

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una ftalazin-1(2H)-ona sustituida de fórmula (IC), fórmula (ID) o fórmula (IE), uno de sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables:

25



30

en las que:

35

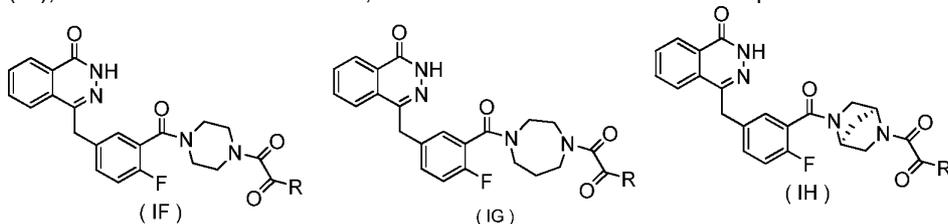
R se selecciona del grupo que consiste en alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄ y alcoxi alquilo C₁-C₄, haloalcoxi, hidroxilo, amido, aminocarbonilo, sulfonamido, ciano, alquinilo, alcoxi, ariloxi, carboxi y carboxilato; y

40

R₁ es hidrógeno, flúor o cloro; y
R₂ es hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una ftalazin-1(2H)-ona sustituida de fórmula (IF), fórmula (IG) o fórmula (IH), uno de sus estereoisómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables:

45



50

en las que:

55

R se selecciona del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo,

60



5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

6. Un compuesto de una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de una enfermedad que mejora con la inhibición de la PARP.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad que mejora con la inhibición de la PARP se selecciona entre: cáncer; enfermedad vascular; enfermedad inflamatoria; rechazo de trasplantes; diabetes; enfermedad de Parkinson; choque séptico; lesión isquémica; neurotoxicidad; choque hemorrágico; e infección viral.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento del cáncer que es deficiente en la vía de reparación de DSB de ADN dependiente de RH, o una célula de cáncer que es deficiente en BRCA1 o BRCA2.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4 en combinación con un agente de radiación ionizante o un agente quimioterapéutico para su uso en el tratamiento del cáncer, en el que el agente se selecciona entre: metanosulfonato de metilo (MMS), temozolomida y dacarbazina (DTIC); y/o inhibidores de la topoisomerasa-1 como topotecan, irinotecan, rubitecan, exatecan, lurtotecan, gimetecan, diflomotecan (homocamptotecinas); y/o no silatecanos 7-sustituidos; 7-silil camptotecinas, BNP 1350; y/o inhibidores de la topoisomerasa-I no-camptotecina tales como indolocarbazoles; y/o inhibidores duales de la topoisomerasa-I y II como las benzofanacinas, XR 11576/MLN 576 y benzopiridoindoles; y/o los medicamentos contra el cáncer a base de platino carboplatino, cisplatino y oxaliplatino.

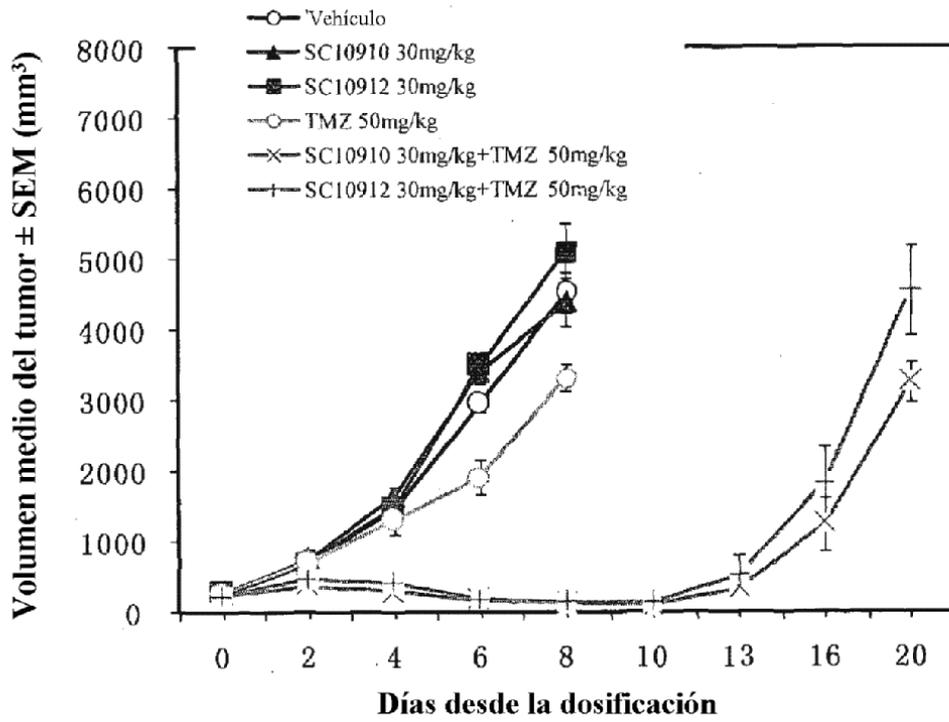


Figura 1

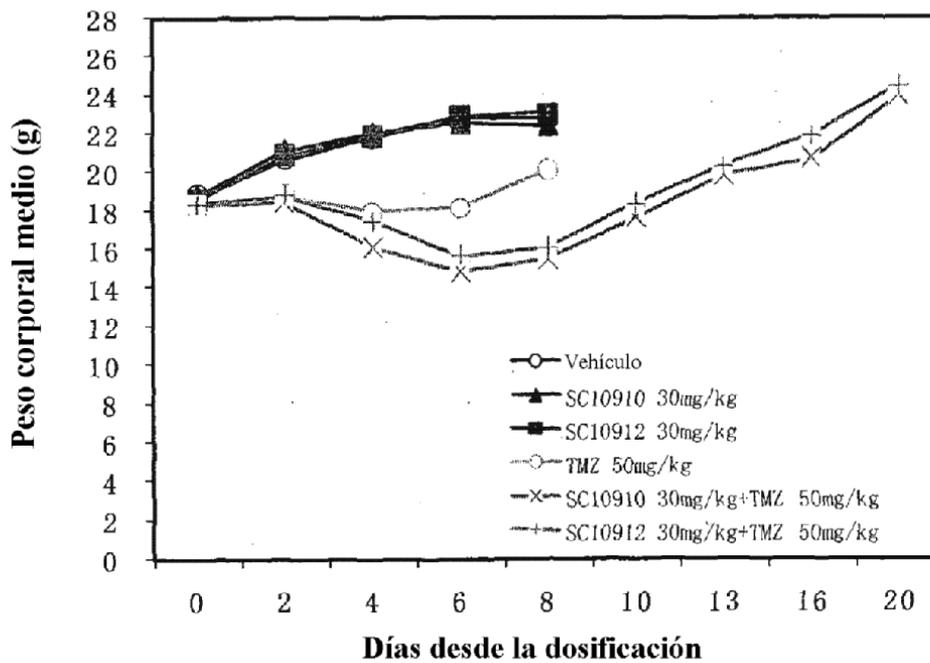


Figura 2