

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 817**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 487/12 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/02 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

C07D 471/06 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2009 E 14154664 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2767537**

54 Título: **Inhibidores de tipo Dihidropiridofalazinona de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP)**

30 Prioridad:

06.08.2008 US 86687 P

09.02.2009 US 151036 P

27.04.2009 US 173088 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2017

73 Titular/es:

**MEDIVATION TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
525 Market Street, 36th Floor
San Francisco, CA 94105, US**

72 Inventor/es:

**WANG, BING y
CHU, DANIEL**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 625 817 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de tipo Dihidropiridofalazinona de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP)

Referencia cruzada

Área de la invención

- 5 Se describen en el presente documento compuestos, métodos para elaborar tales compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que contienen tales compuestos, y métodos para la utilización de dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o condiciones asociadas con la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

Antecedentes de la invención

- 10 La familia de las poli(ADP-ribosa)polimerasas (PARP) incluye aproximadamente 18 proteínas, todas las cuales presentan un determinado nivel de homología en su dominio catalítico, pero difieren en sus funciones celulares (Ame et al., *BioEssays*, 26(8). 882-893 (2004)). La PARP-1 y la PARP-2 son miembros únicos de la familia, en cuanto a que sus actividades son estimuladas por la aparición de roturas de la cadena de ADN.

- 15 La PARP ha estado implicada en la señalización de lesión del ADN a través de su capacidad para reconocer y unirse rápidamente a las roturas de cadenas simples o dobles de ADN (D'Amours et al., *Biochem. J.*, 342, 249-268 (1999)). Participa en una variedad de funciones relacionadas con el ADN que incluyen la amplificación génica, la división, diferenciación y apoptosis celular, reparación de la escisión de bases del ADN, además de en los efectos sobre la longitud de los telómeros y la estabilidad de los cromosomas (d'Adda di Fagagna, et al., *Nature Gen.*, 23(1), 76-80, (1999)).

Se hace referencia adicional a la memoria WO 2004/105700.

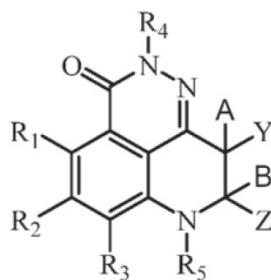
- 20 Resumen de la invención

En la presente patente se proporcionan compuestos, composiciones y métodos para modular la actividad de la PARP. Entre los compuestos que se proporcionan en la presente patente, se encuentran compuestos que son inhibidores de la PARP. También se describen en la presente patente el uso de dichos compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociados con la actividad de la PARP.

- 25 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente patente presentan la estructura de la Fórmula (I) y de la Fórmula (II) y las sales, solvatos, ésteres, ácidos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En determinadas realizaciones, se proporcionan en la presente patente compuestos que presentan la estructura de la Fórmula (I) y de la Fórmula (II) que son inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

- 30 Se describen en la presente patente 8-B,Z-2-R₄-4-R₁-5-R₂-6R₃-7R₅-9-A,Y-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-onas, 8,B-Z-5-R₂-9-A,Y-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-onas, en las cuales A, B, Z, Y, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se describen en mayor detalle en la presente memoria. En determinadas realizaciones, también se proporcionan isómeros, entre los que se incluyen enantiómeros y diastereoisómeros, y formas protegidas químicamente de compuestos que presentan una estructura representada por la Fórmula (I) y Fórmula (II).

- 35 La Fórmula (I) es tal como sigue a continuación:



Fórmula (I)

en donde

Y y Z se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo que consiste en:

5 a) un grupo arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R₆; en donde cada R₆ se selecciona de entre OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈; alqueno C₂-C₆, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquinilo C₂-C₆, arilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo C₃-C₈, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxialquileo, oxo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroariloxi, heteroariltio, heteroarilalquiltio, heterocicloalcoxi, heterocicloalquiltio C₂-C₈, heterociclooxi, heterociclotio, NR_AR_B, (NR_AR_B)alquileo C₁-C₆, (NR_AR_B)carbonilo, (NR_AR_B)carbonilalquileo, (NR_AR_B)sulfonilo y (NR_AR_B)sulfonilalquileo;

b) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R₆;

10 c) un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquileo, oxo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, (NR_AR_B)alquileo, (NR_AR_B)carbonilo, (NR_AR_B)carbonilalquileo, (NR_AR_B)sulfonilo, y (NR_AR_B)sulfonilalquileo;

15

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alqueno, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, cicloalquilo, alquinilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquileo, nitro, NR_AR_B, NR_AR_Balquileo y (NR_AR_B)carbonilo;

20 A y B se seleccionan cada uno, independientemente, de entre hidrógeno, Br, Cl, F, I, OH, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi, alcoxialquilo, en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi, alcoxialquilo se sustituyen opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de entre OH, NO₂, CN, Br, Cl, F, I, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈, en donde B no es OH;

R_A y R_B se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, y alquilcarbonilo;

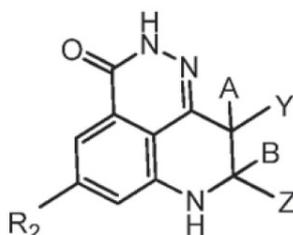
25 o R_A y R_B, tomados en conjunto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterociclo de 3-10 miembros que presenta opcionalmente de uno a tres heteroátomos o hetero-funcionalidades seleccionadas del grupo que consiste en -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₆)-, -NCO(alquilo C₁-C₆)-, -N(arilo)-, -N(aril-alquilo C₁-C₆)-, -N(arilo sustituido-alquilo C₁-C₆)-, -N(heteroarilo)-, -N(heteroaril-alquilo C₁-C₆)-, -N(heteroarilo-sustituido-alquilo C₁-C₆)- y -S- o S(O)_q-, en donde q es 1 o 2, y el anillo heterociclo de 3-10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o varios sustituyentes;

30

R₄ y R₅ se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquileo y (NR_AR_B)alquileo;

e isómeros, sales, solvatos, y formas químicamente protegidas de los mismos.

La Fórmula (II) es tal como sigue a continuación:



Fórmula (II);

35

donde:

Y es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un R₆;

Z es un grupo arilo opcionalmente sustituido con al menos un R₆;

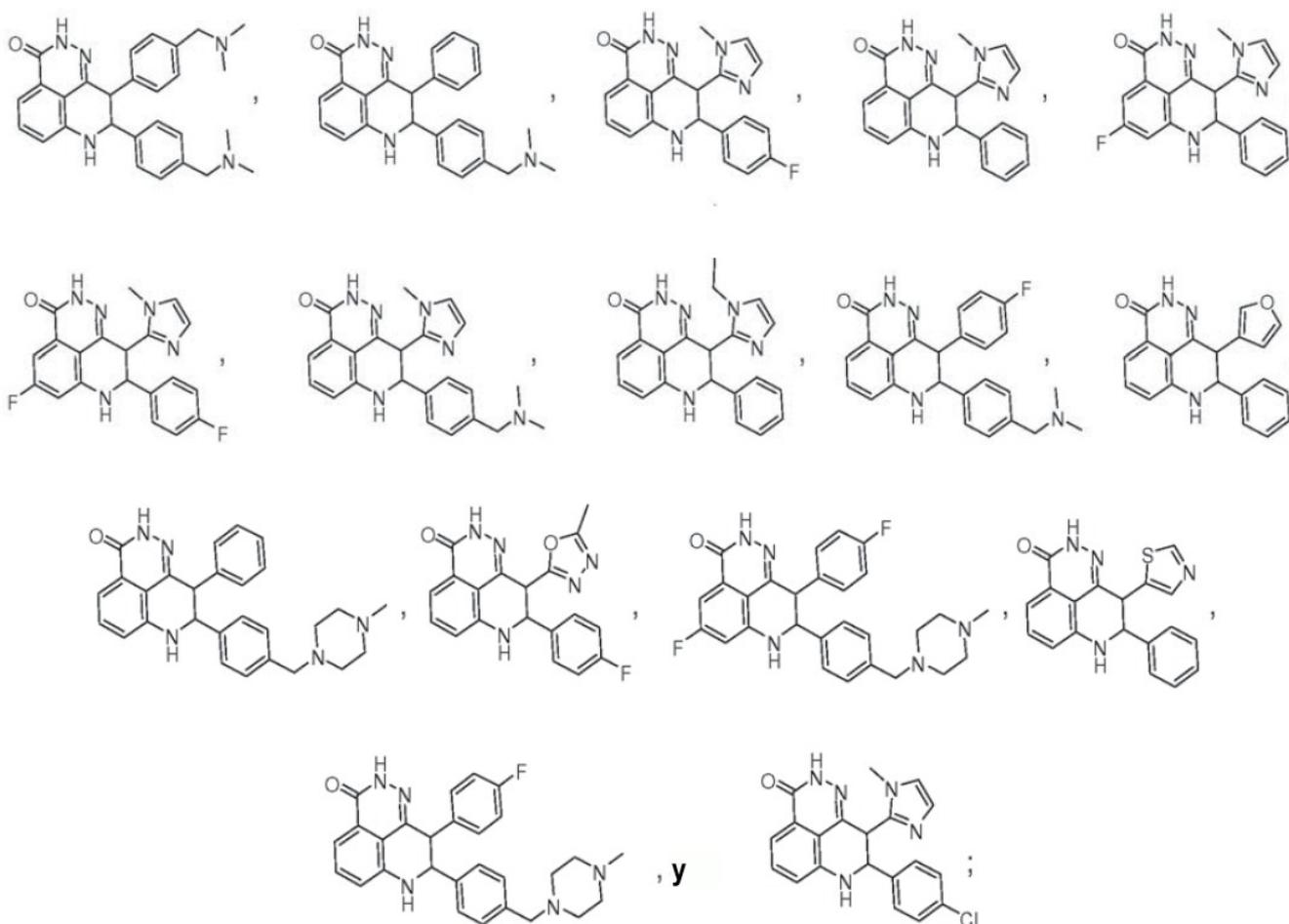
A y B se seleccionan cada uno, de forma independiente, de entre hidrógeno, Br, Cl, F, I, OH, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi, alcoxialquilo en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi, alcoxialquilo se sustituyen opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de entre OH, NO₂ CN, Br, Cl, F, I, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₈, en donde B no es OH;

5 R₆ se selecciona de entre OH, NO₂ CN, Br, Cl, F, I, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₂-C₈; alqueno C₂-C₆, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alqueno C₂-C₆, arilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo C₃-C₈, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, oxo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroariloxi, heteroariltio, heteroarilalquiltio, heterocicloalcoxi, heterocicloalquiltio C₂-C₈, heterociclooxi, heterociclotio, NR_AR_B, (NR_AR_B) alqueno C₁-C₆, (NR_AR_B)carbonilo, (NR_AR_B)carbonilalqueno, (NR_AR_B)sulfonilo, y
 10 (NR_AR_B)sulfonilalqueno;

R₂ se selecciona de entre hidrógeno, Br, Cl, I, o F;

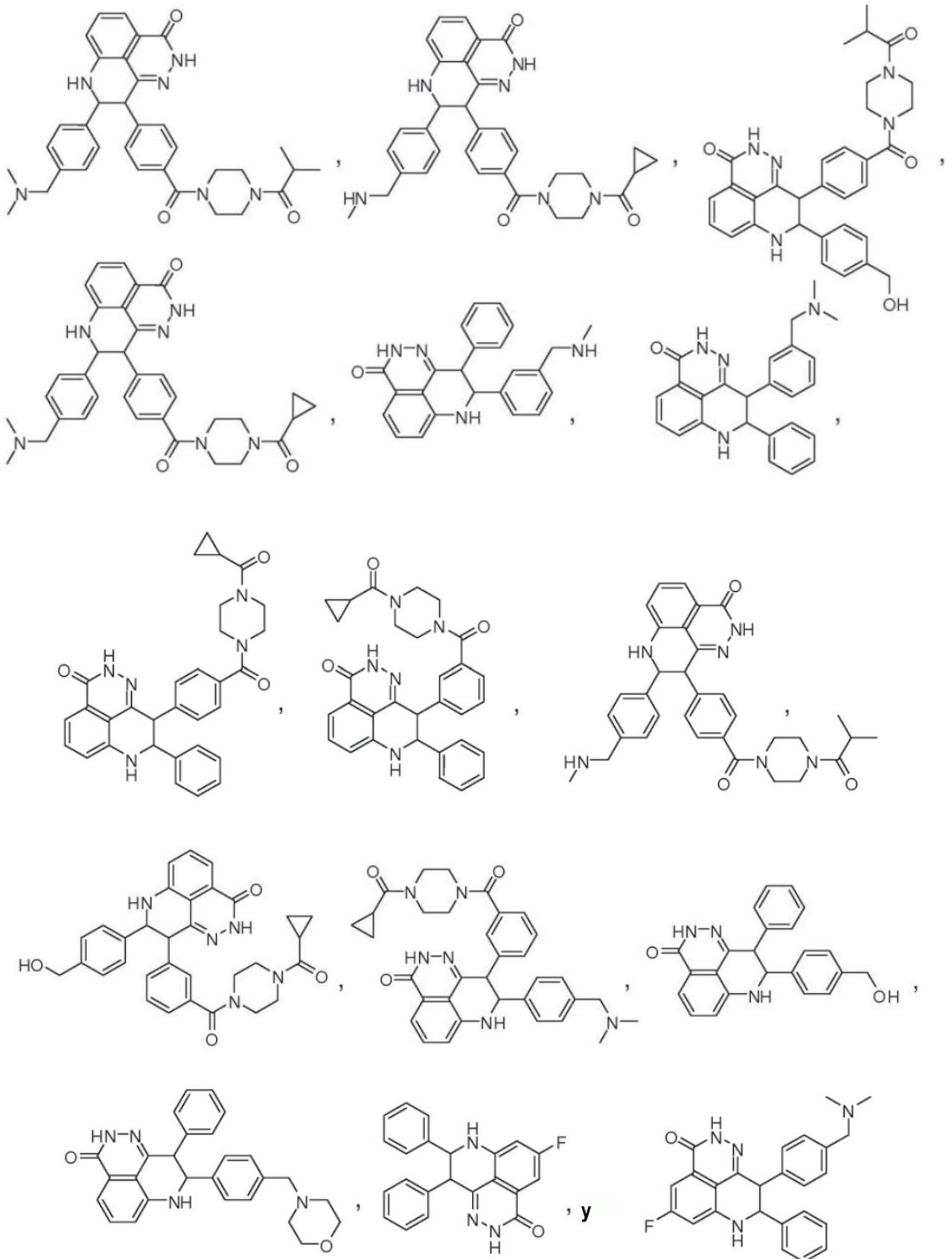
R_A, y R_B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, y alquilcarbonilo; o R_A y R_B tomados en conjunto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterociclo de 3-
 15 10 miembros que tienen de uno a tres heteroátomos o hetero- funcionalidades seleccionadas del grupo que consiste en -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₆-), -NCO(alquilo C₁-C₆-), -NCO(cicloalquilo C₃-C₈-) -N(arilo)-, -N(arilo- alquilo C₁-C₆-), -N(arilo sustituido- alquilo C₁-C₆-), -N(heteroarilo)-, -N(heteroarilo- alquilo C₁-C₆-), -N(heteroarilo sustituido- alquilo C₁-C₆-), y S- o S(O)_q-, en donde q es 1 o 2 y el anillo heterociclo de 3-10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se describen los siguientes compuestos:



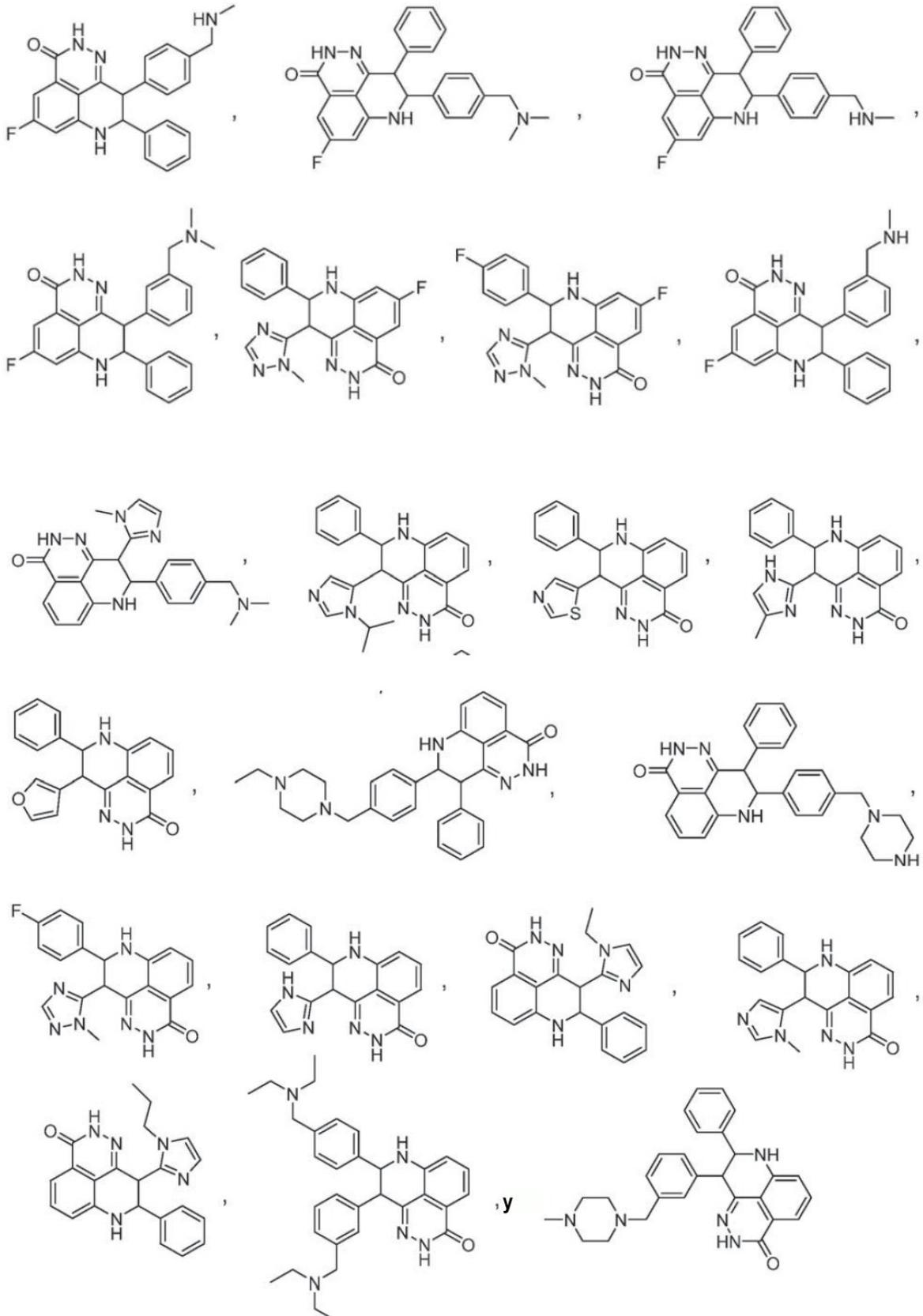
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, es un compuesto seleccionado de entre:



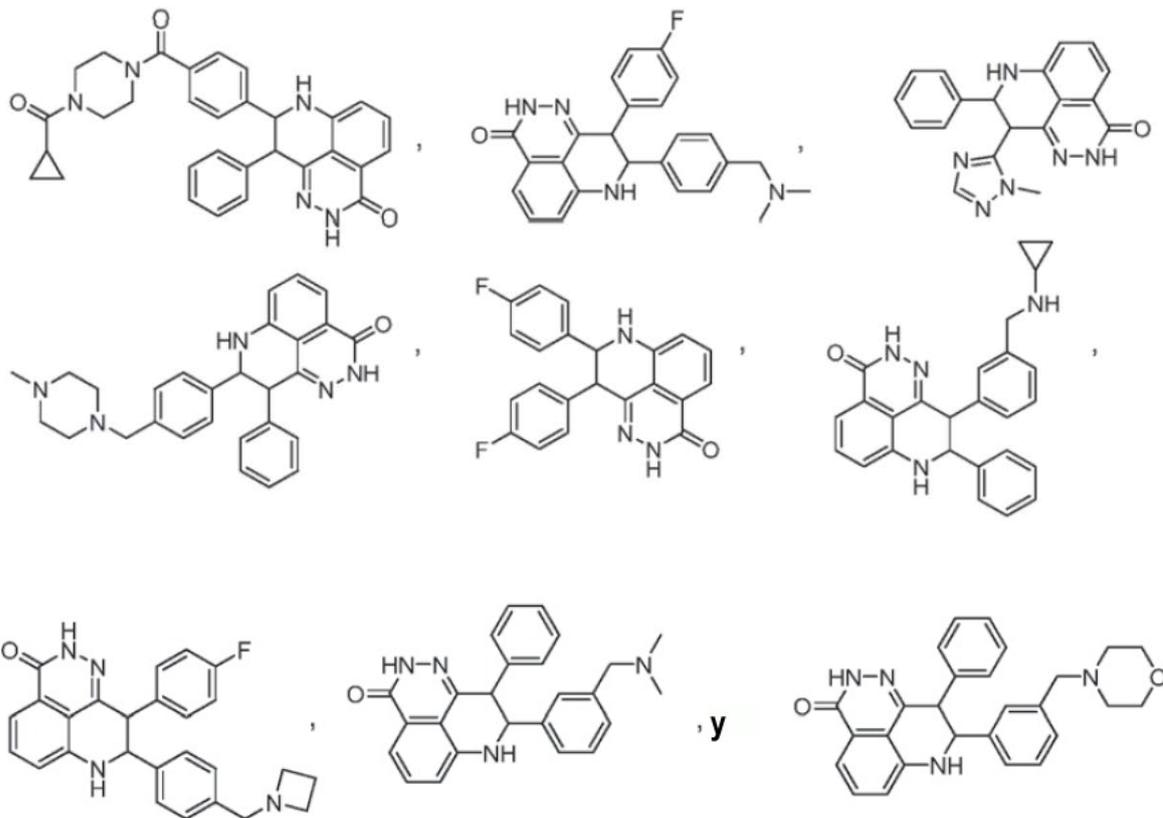
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, es un compuesto seleccionado de entre:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, es un compuesto seleccionado de entre:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En una realización adicional, es un compuesto seleccionado de entre:

(8*S*,9*R*)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*R*,9*S*)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*R*,9*S*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

10 (8*S*,9*R*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*R*,9*S*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*S*,9*R*)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*R*,9*S*)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

15 (8*R*,9*S*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*S*,9*R*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*R*,9*S*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y

(8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En otro aspecto se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y de la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, o un transportador, excipiente, aglutinante o diluyente farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto se describe el uso de un compuesto de la Fórmula (I) y de la Fórmula (II) en la formulación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por poli(ADP-ribosa)polimerasa.

- 10 En otro aspecto, se describe un artículo de fabricación, que comprende un material de envasado, un compuesto de la Fórmula (I) y de la fórmula (II), y una etiqueta, en donde el compuesto es efectivo para modular la actividad de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o condición dependiente de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o mediada por la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa, en donde el compuesto se encuentra envasado en el interior del material de envasado, y en donde la etiqueta indica que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, se utiliza para modular la actividad de la poli(ADP-ribosa)polimerasa, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o condición dependiente de la poli(ADP-ribosa)polimerasa o mediada por la poli(ADP-ribosa)polimerasa.

- 20 Se describen los siguientes compuestos:

(8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*R*,9*S*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*S*,9*R*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*R*,9*S*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

- 25 (8*S*,9*R*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin 3(7*H*)-ona,

(8*R*,9*S*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*R*,9*S*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*S*,9*R*)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

- 30 (8*R*,9*S*)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

(8*S*,9*R*)-8-(4-(azetidín-1-ilmetil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona, y

(8*R*,9*S*)-8-(4-(azetidín-1-ilmetil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona,

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 En un aspecto es un compuesto seleccionado de entre:

9-difenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona;

8,9-bis(4-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona;

8,9-di(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona;

- 8,9-di(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8,9-di(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-isopropil-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-((metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5 9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((metilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8,9-bis(3-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-(hidroximetil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 10 9-(3-(4-isobutirilpiperazina-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8,9-bis(3-(4-isobutirilpiperazina-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(piperidin-3-il)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(piperidin-4-il)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8,9-bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 15 9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)fenil)-8-(4-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)fenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-(hidroximetil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazina-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 20 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazina-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 25 8-(3-((metilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-(morfolinometil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-(hidroximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 30 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)fenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)fenil)-8-(4-(hidroximetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-(4-isobutirilpiperazina-1-carbonil)fenil)-8-(4-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;

- 9-(3-(4-isobutirilpiperazina-1-carbonil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5 9-(3-(hidroximetil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-((metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 10 9-(4-((metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-(hidroximetil)fenil)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-(hidroximetil)fenil)-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 15 9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-((metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-fenil-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-fenil-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-fenil-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 20 5-fluoro-9-fenil-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5-fluoro-9-(3-((metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5-fluoro-8,9-difenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 25 9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-ona;
- 5-fluoro-9-(4-((metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-ona;
- 9-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-ona;
- 5-fluoro-9-(3-((metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-ona;
- 30 5-fluoro-8-(4-((metilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-ona;
- 7-metil-8,9-difenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;

ES 2 625 817 T3

- 7-etil-8,9-difenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5-fluoro-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5 9-(1-isopropil-1H-imidazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-fenil-9-(tiazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(furan-3-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 10 9-fenil-8-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8,9-bis(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(1H-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 15 9-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-fenil-9-(1-propil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((dietilamino)metil)fenil)-8-(4-((dietilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 20 8-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-fenil-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-fenil-8-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-fenil-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 25 8,9-bis(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8,9-bis(3-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(3-((ciclopropilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 30 8-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(3-(morfolinometil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;

- 8-(4-(azetidín-1-ilmetil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona ;
- 9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-fluorofenil)-9-metil-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-fluorofenil)-9-(1,4,5-trimetil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 10 9-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-8-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-clorofenil)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-fluorofenil)-9-(tiazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 15 9-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-8-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((4-etil-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-fluorofenil)-8-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-fluorofenil)-8-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 20 9-(4-fluorofenil)-8-(4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-fluorofenil)-8-(4-(pirrolidin-1-ihnetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-Fluorofenil)-9-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 25 8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5-cloro-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8,9-bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 30 8-(4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;

ES 2 625 817 T3

- 9-fenil-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-fenil-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-fluorofenil)-8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 5 9-(4-fluorofenil)-8-(quinolin-6-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-p-tolil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-clorofenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-metoxifenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dietilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 10 8-(4-((dietilamino)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-clorofenil)-8-(4-((dietilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- (E)-6-fluoro-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metileneamino)isobenzofuran-1(3H)-ona;
- 5-fluoro-9-(4-fluorofenil)-8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-etilfenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 15 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-isopropilfenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 8-(4-((dietilamino)metil)fenil)-9-p-tolil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-fluorofenil)-8-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-fluorofenil)-8-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 20 8-(4-fluorofenil)-9-metil-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-fluorofenil)-8-(1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona; 5-fluoro-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 9-(4-fluorofenil)-9-hidroxi-8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- (8S,9R)-5-fluoro-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 25 (8R,9S)-5-fluoro-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- (8S,9R)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- (8R,9S)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- (8S,9R)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- (8R,9S)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- 30 (8S,9R)-5-fluoro-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;
- (8R,9S)-5-fluoro-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;

(8S,9R)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;

(8R,9S)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;

(8S,9R)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;

(8R,9S)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;

5 (8S,9R)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona; y

(8R,9S)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En algunas realizaciones, se proporciona en la presente patente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos y un transportador, excipiente, aglutinante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para inhibir la enzima PARP en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento.

Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para inhibir el crecimiento tumoral en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento.

20 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar el cáncer en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento.

25 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento.

30 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA), o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para potenciar una terapia citotóxica contra el cáncer, en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), (IA), o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

35 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar una lesión isquémica por reperfusión asociada con, pero sin limitarse a, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, otros traumas neuronales, y trasplante de órganos, en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

40 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar la reperfusión incluyendo, pero sin limitarse a, la reperfusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético, en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

45 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar las enfermedades inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, artritis, gota, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación del sistema nervioso central (SNC), esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsis, shock séptico, shock hemorrágico, fibrosis pulmonar y uveítis, en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar enfermedades o trastornos inmunológicos tales como artritis reumatoide y shock séptico, en un mamífero en necesidad acreditada de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 10 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la hipoglucemia en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 15 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la toxicidad hepática después de una sobredosis de acetoaminofeno en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 20 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar toxicidades cardíacas y renales a partir de agentes antineoplásicos basados en doxorubicina y platino, en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 25 Determinadas realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar un daño en la piel secundario a agentes vesicantes, en un sujeto en necesidad acreditada de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 30 Se proporcionan artículos de fabricación, que comprenden material de envasado, un compuesto provisto en el mismo que es efectivo para modular la actividad de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o condición dependiente de la enzima poli(ADPribosa)polimerasa o mediada por la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa, dentro del material de envasado, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente activo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza para modular la actividad de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa, o para el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o condición dependiente de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o mediada por la enzima poli(ADPribosa)polimerasa.
- 35
- 40 Se contempla en la presente patente, cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables.
- 45 En una realización, se divulga en la presente patente una composición farmacéutica que comprende un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, un N-óxido farmacéuticamente aceptable, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos revelados en la presente memoria. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden además un diluyente, excipiente o aglutinante farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un segundo ingrediente farmacéuticamente activo.
- 50 En una realización, la enfermedad o condición mediada por PARP en un paciente, o la enfermedad o condición dependiente de PARP en un paciente es cáncer o un trastorno no cancerígeno. En algunos modos de realización, la enfermedad o trastorno es iatrogénico.
- 50 En algunas realizaciones se proporcionan métodos para reducir/inhibir la actividad de PARP en un sujeto que incluye administrar al sujeto al menos una vez una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente patente.

Determinados modos de realización provistos en la presente patente son métodos para modular, incluyendo reducir y/o inhibir la actividad de PARP, directa o indirectamente, en un sujeto que comprende administrar al sujeto al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto descrito en la presente memoria.

5 En otras realizaciones se proporcionan métodos para tratar condiciones o enfermedades mediadas por PARP, que comprenden administrar al sujeto al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto descrito en la presente patente.

Algunas realizaciones incluyen el uso de un compuesto descrito en la presente patente en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición en un sujeto en el que la actividad de al menos una proteína PARP contribuye a la patología y/o los síntomas de la enfermedad o condición.

10 En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente se incluyen otros modos de realización en los que la administración se realiza por vía entérica, parenteral, o ambas, y donde:

(a) la cantidad efectiva del compuesto se administra sistémicamente al sujeto;

(b) la cantidad efectiva del compuesto se administra por vía oral al sujeto;

(c) la cantidad efectiva del compuesto se administra por vía intravenosa al sujeto;

15 (d) la cantidad efectiva del compuesto se administra mediante inhalación;

(e) la cantidad efectiva del compuesto se administra mediante administración por vía nasal;

(f) la cantidad efectiva del compuesto se administra al sujeto mediante inyección;

(g) la cantidad efectiva del compuesto se administra al sujeto por vía tópica (dérmica);

(h) la cantidad efectiva del compuesto se administra mediante administración oftálmica; y/o

20 (i) la cantidad efectiva del compuesto se administra al sujeto por vía rectal.

En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente se encuentran realizaciones adicionales que incluyen la administración única de la cantidad efectiva del compuesto, incluyendo realizaciones adicionales en las que el compuesto se administra al sujeto: (i) una vez; (ii) varias veces a lo largo de un periodo de día; (iii) de manera secuencial o (iv) continuada.

25 En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente se encuentran realizaciones adicionales que incluyen múltiples administraciones de la cantidad efectiva del compuesto, incluyendo otras realizaciones en donde:

(i) el compuesto se administra en una única dosis;

(ii) el periodo de tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas;

(iii) el compuesto se administra al sujeto cada 8 horas.

30 En modos de realización alternativos o adicionales, el método incluye un periodo de descanso del fármaco, en donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se está administrando se reduce temporalmente; al final del periodo de descanso del fármaco, se reanuda la dosificación del compuesto. En algunas realizaciones la duración del periodo de descanso del fármaco varía de 2 días a 1 año.

35 En cualquiera realizaciones mencionadas anteriormente mencionadas que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo el cáncer, se encuentran otras realizaciones adicionales que incluyen administrar al menos un agente adicional seleccionado de entre alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no pegilada), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecan, fludarabina, 5-fluoruracilo, gemtuzumab, metrotexato, paclitaxel, Taxol®, temozolomida, tioguanina, y clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno, o análogos de hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como, por ejemplo, interferón alfa, mostazas nitrogenadas tales como, por ejemplo, busulfano, melfalano o mecloretamina, retinoides tales como por ejemplo tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como, por ejemplo, irinotecán o topotecán, inhibidores de tirosina quinasa tales como, por ejemplo, gefinitinib o imatinib, y agentes para tratar signos o síntomas inducidos por dicha terapia, incluyendo alopurinol, filgrastim, granisetrona/ondansetrón/palonosetrón y dronabinol.

Otros objetos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritos en la presente patente resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se proporcionan únicamente a modo de ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente descripción resultarán evidentes a partir de la presente descripción detallada.

En la presente patente se describen compuestos, métodos para elaborar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que incluyen dichos compuestos, y métodos de utilización de dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o condiciones asociadas con la actividad de la PARP.

Se describen en la presente memoria compuestos que presentan actividad a la hora de inhibir la enzima poli(ADPribosa)polimerasa (PARP). En algunas realizaciones, los compuestos tienen la estructura mostrada en la Fórmula (I), (IA) o (II).

La enzima de mamífero PARP-1 es una proteína multi-dominio. La PARP-1 está implicada en la señalización de lesión del ADN a través de su capacidad para reconocer y para unirse rápidamente a las roturas de cadenas simples o dobles del ADN. D'Amours et al., *Biochem. J.*, 342, 249-268 (1999); y Virag et al., *Pharmacological Reviews*, vol. 54, no. 3, 375-429 (2002), incorporados en la presente patente a modo de referencia para dicha divulgación.

La familia de las poli(ADP-ribosa)polimerasas incluye aproximadamente 18 proteínas, todas las cuales muestran un cierto nivel de homología en su dominio catalítico, pero difieren en sus funciones celulares. La PARP-1 y la PARP-2 son miembros de excepción en la familia, en cuanto que sus actividades catalíticas son estimuladas por la aparición de roturas en las cadenas de ADN. Ame et al., *BioEssays*, 26(8), 882-893 (2004) se incorpora en la presente memoria a modo de referencia para dicha divulgación.

La PAR-1 participa en una variedad de funciones relacionadas con el ADN que incluyen la amplificación génica, la división, diferenciación y apoptosis celular, reparación de la escisión de bases del ADN, además de en los efectos sobre la longitud de los telómeros y la estabilidad de los cromosomas. d'Adda di Fagagna, et al., *Nature Gen.*, 23(1), 76-80, (1999) se incorpora en la presente memoria a modo de referencia para dicha divulgación.

Existen estudios realizados sobre el mecanismo mediante el cual la PARP-1 modula la reparación del ADN y otros procesos que identifican su importancia en la formación de cadenas de poli(ADP-ribosa) dentro del núcleo celular. La PARP-1 activada enlazada al ADN utiliza NAD⁺ para sintetizar la poli(ADP-ribosa) en una variedad de proteínas diana nucleares, que incluyen las topoisomerasas, histonas y la propia PARP. Althaus, F.R, y Richter, C., *ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance*, Springer-Verlag, Berlín (1987); y Rhun, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245, 1-10 (1998), se incorporan en la presente memoria a modo de referencia para dicha divulgación.

La poli(ADP-ribosil)ación también está asociada con la transformación maligna. Por ejemplo, la actividad de la PARP-1 es mayor en los núcleos aislados de fibroblastos transformados por SV40, mientras que tanto las células leucémicas como las células de cáncer de colon muestran una mayor actividad de enzimática que los leucocitos y mucosa del colon normales equivalentes. Además, los tumores malignos de próstata presentan un aumento en los niveles de PARP activa en comparación con células prostáticas benignas, lo que está asociado con niveles más elevados de inestabilidad genética. Miwa, et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, 181, 313-321 (1977); Burzio et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149, 933-938 (1975); Hirai, et al., *Cáncer Res.*, 43, 3441-3446 (1983); y Mcnealy, et al., *Anticancer Res.*, 23, 1473-1478 (2003), se incorporan en la presente memoria a modo de referencia para dicha divulgación.

En células tratadas con agentes alquilantes, la inhibición de la PARP conduce a un notable aumento en la rotura de la cadena del ADN y en la muerte celular. Los inhibidores de PARP-1 también potencian los efectos de la respuesta a la irradiación suprimiendo la reparación de lesión potencialmente letal. Los inhibidores de PARP son también efectivos a la hora de radio-sensibilizar células tumorales hipóxicas. En determinadas líneas de células tumorales, la inhibición química de la actividad de PARP está también asociada con una notable sensibilización a dosis de radiación muy bajas.

Por otra parte, los animales con la PARP-1 desactivada (knockout) (PARP^{-/-}) muestran una inestabilidad genómica en respuesta a los agentes alquilantes y a la irradiación gamma. Los datos indican que tanto la PARP-1 como la PARP-2 poseen funciones tanto superpuestas como no redundantes en el mantenimiento de la estabilidad genómica, lo que convierte a ambos en dianas interesantes. Wang et al., *Genes Dev.*, 9, 509-520 (1995); Menissier de Murcia, et al., *Proc. Natl. Acad., Sci. USA*, 94, 7303-7307 (1997); y Menissier de Murcia, et al., *EMBO. J.*, 22(9), 2255-2263 (2003), se incorporan en la presente memoria a modo de referencia para dicha divulgación.

También existe una función para la PARP-1 en determinadas enfermedades vasculares, tales como, por ejemplo, shock séptico, lesión isquémica y neurotoxicidad. La lesión del ADN causada por el radical oxígeno que conduce a

roturas de la cadena del ADN, que es posteriormente reconocido por la PARP-1, es un factor que contribuye de forma fundamental en dichos estados de enfermedad, tal como se muestra en estudios del inhibidor de la PARP-1. La PARP también desempeña un papel en la patogénesis del shock hemorrágico. Cantoni, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1014, 1-7 (1989); Szabo et al., *J. Clin. Invest.*, 100, 723-735 (1997); Cosi et al., *J. Neurosci. Res.*, 39, 3846, (1994); Said, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93, 4688-4692 (1996); y Liaudet, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97(3), 10203-10208 (2000), se incorporan en la presente memoria a modo de referencia para dicha divulgación.

Adicionalmente, una infección retroviral eficaz de las células de mamífero es bloqueada por la inhibición de la actividad de PARP-1. Dicha inhibición de las infecciones por vectores retrovirales recombinantes ocurre en diversos tipos de células diferentes. En algunas realizaciones, se utilizan inhibidores de la PARP-1 en terapias antivirales y en el tratamiento del cáncer. Gaken et al., *J. Virology*, 70(6), 3992-4000 (1996), se incorporan en la presente memoria a modo de referencia para dicha divulgación.

Más aún, en ciertas realizaciones, la inhibición de la PARP-1 retrasa la aparición de características del envejecimiento en los fibroblastos humanos. Aunque sin intención de estar sujetos a ninguna teoría, este dato podría estar relacionado con la función que la PARP desempeña a la hora de controlar la función de los telómeros. Rattan y Clark, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 201(2), 665-672 (1994); y d'Adda di Fagagna et al., *Nature Gen.*, 23(1), 76-80 (1999), se incorporan en la presente memoria a modo de referencia para dicha divulgación.

En algunos modos de realización, los inhibidores de la PARP son relevantes para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Szabo C., *Role of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activation in the Pathogenesis of Shock and Inflammation*, en *PARPs as a Therapeutic Target*; Ed. J. Zhang, 2002 by CRC Press; 169-204; Zingarelli, B., et al., *Immunology*, 113(4), 509-517 (2004); y Jijon, H.B., et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 279, G641-G651 (2000), se incorporan en la presente memoria a modo de referencia para dicha divulgación.

En determinadas realizaciones, los inhibidores de la PARP, tales como los de la Fórmula (I), (IA) o (II), tienen utilidad en: (a) prevenir o inhibir la formación de la cadena de poli(ADP-ribosa) mediante, por ejemplo, la inhibición de la actividad de la PARP celular (PARP-1 y/o PARP-2); (b) tratar la enfermedad vascular; shock séptico, lesión isquémica, tanto cerebral como cardiovascular; lesión por reperfusión, tanto cerebral como cardiovascular; neurotoxicidad, incluyendo tratamientos agudos y crónicos para el accidente cerebrovascular y la enfermedad de Parkinson; shock hemorrágico; enfermedades inflamatorias, tales como artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; esclerosis múltiple; efectos secundarios de la diabetes; además del tratamiento agudo de la citotoxicidad después de una cirugía cardiovascular o de enfermedades mejoradas mediante la inhibición de la actividad de la PARP; (c) el uso como un adyuvante en la terapia contra el cáncer o para potenciar células tumorales para tratamiento con radiación ionizante y/o con agentes quimioterapéuticos.

En realizaciones específicas, los compuestos proporcionados en la presente patente, tales como, por ejemplo, los de la Fórmula (I), (IA) o (II), se utilizan en terapias de combinación anticancerosas (o como adyuvantes), junto con agentes alquilantes, tales como metil metanosulfonato (MMS), temozolomida y dacarbazina (DTIC), también con inhibidores de topoisomerasa-1 tales como Topotecán, Irinotecán, Rubitecán, Exatecán, Lurtotecán, Gimetecan, Diflomotecan (homocamptotecinas); además de no silatecanos 7-sustituidos; las 7-sililcamptotecinas, BNP 1350; y los inhibidores no camptotecina de topoisomerasa-I, tales como indolocarbazoles, también inhibidores duales de topoisomerasa-I y II como las benzofenazinas, XR 11576/MLN 576 y benzopiridoindoles. En determinadas realizaciones, tales combinaciones se proporcionan, por ejemplo, en forma de preparaciones por vía intravenosa o mediante administración por vía oral, dependiendo del método de administración para el agente en particular.

En algunas realizaciones, los inhibidores de PARP, tales como, por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I), (IA) o (II), se utilizan en el tratamiento de la enfermedad mejorada mediante la inhibición de la PARP, lo que incluye administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente patente, y en una realización en forma de una composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, se utilizan inhibidores de PARP tales como, por ejemplo, compuestos de la Fórmula (I), (IA) o (II) en el tratamiento del cáncer, lo que incluye administrar a un sujeto, en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto previsto en la presente patente, en combinación, y en una realización en forma de una composición farmacéutica, simultáneamente o secuencialmente con radioterapia (radiación ionizante) o con agentes quimioterapéuticos.

En determinadas realizaciones, los inhibidores de PARP, tales como por ejemplo los compuestos de la Fórmula (I), (IA) o (II), se utilizan para la preparación de un medicamento para el tratamiento contra el cáncer que es deficiente en actividad de reparación de la rotura de la doble cadena del ADN dependiente de Recombinación Homóloga (RH), o en el tratamiento de un paciente con un cáncer que es deficiente en actividad de reparación de la DSB (siglas del inglés "Double Strand Break") del ADN dependiente de la RH, lo cual incluye administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto.

La vía de reparación de la DSB del ADN dependiente de la RH repara las roturas de doble cadena (DSBs) en el ADN a través de mecanismos homólogos para reformar una hélice de ADN continua. Los componentes de la vía de reparación de la DSB del ADN dependiente de HR incluyen, pero no se limitan a: ATM (NM_000051), RAD51 (NM_002875), RAD51L1 (NM_002877), RAD51C (NM_002876), RAD51L3 (NM_002878), DMC1 (NM_007068), XRCC2 (N_005431), XRCC3 (NM_005432), RAD52 (NM_002879), RAD54L (NM_003579), RAD54B (NM_012415), BRCA1 (NM_007295), BRCA2 (NM_000059), RAD50 (NM_005732), MRE11A (NM_005590) y NBS1 (NM_002485). Otras proteínas implicadas en la vía de reparación de la DSB del ADN dependiente de RH, incluyen factores reguladores tales como EMSY. Los componentes de la HR también se describen en Wood et al., *Science*, 291, 1284-1289 (2001), que se incorpora en la presente memoria a modo de referencia para dicha revelación. K. K. Khana y S.P. Jackson, *Nat. Genet.* 27(3): 247-254 (2001); y Hughes-Davies, et al., *Cell*, 115, págs. 525-535, también se incorporan en la presente memoria a modo de referencia para dicha revelación.

En algunas realizaciones, un cáncer que es deficiente en la reparación de la DSB del ADN dependiente de la RH, incluye una o más células cancerígenas que presentan una capacidad reducida o anulada para reparar las DSB del ADN a través de dicha vía, en relación con células normales, es decir, la actividad de la vía para la reparación de la DSB del ADN dependiente de la RH, está reducida o eliminada en dichas una o más células cancerígenas.

En determinadas realizaciones, la actividad de uno o más componentes de la vía de reparaciones de la DSB del ADN, dependiente de la RH, está eliminada en dichas una o más células cancerígenas de un individuo que tiene un cáncer que es deficiente en la reparación de la DSB del ADN dependiente de la RH. Los componentes de la vía de reparaciones de la DSB del ADN, dependiente de la RH, incluyen los componentes detallados anteriormente.

En algunas realizaciones, las células cancerígenas presentan un fenotipo deficiente en BRCA1 y/o BRCA2, es decir, la actividad de BRCA1 y/o BRCA2 está reducida o eliminada en las células cancerígenas. En determinadas realizaciones, las células cancerígenas con este fenotipo son deficientes en BRCA1 y/o BRCA2, es decir, El término y/o actividad de BRCA1 y/o BRCA2 está reducida o eliminada en las células cancerígenas, por ejemplo mediante mutación o polimorfismo en el ácido nucleico de codificación, o mediante la amplificación, mutación o polimorfismo en un gen que codifica un factor regulador, por ejemplo el gen EMSY que codifica un factor regulador BRCA2, o mediante un mecanismo epigenético tal como la metilación de promotores de genes.

BRCA1 y BRCA2 son supresores tumorales cuyos alelos de tipo silvestre se pierden frecuentemente en los tumores de portadores heterocigotos. Las mutaciones de BRCA1 y/o BRCA2 están asociadas con el cáncer de mama. La amplificación del gen EMSY, que codifica un factor de unión a BRCA2, está asociada con el cáncer de mama y el cáncer de ovario. Jasin M., *Oncogene*, 21(58), 8981-93 (2002); Tutt et al., *Trends Mol. Med.*, 8(12). 571-6 (2002); y Radice, P. J., *Exp Clin Cancer Res.*, 21(3 Suppl), 9-12 (2002), se incorporan en la presente memoria a modo de referencia para dicha revelación.

Los portadores de las mutaciones en BRCA1 y/o BRCA2 también se encuentran en un riesgo elevado de cáncer de ovario, próstata y páncreas.

En algunas realizaciones, el individuo es heterocigoto para una o más variaciones, tales como mutaciones y polimorfismos, en BRCA1 y/o BRCA2 o un regulador de los mismos. La detección de la variación en BRCA1 y BRCA2 se describe, por ejemplo, en los documentos EP 699 754, EP 705 903, Neuhausen, S. L. y Ostrander, E. A., *Genet. Test*, 1, 75-83 (1992); Janatova M., et al., *Neoplasma*, 50(4), 246-50 (2003), que se incorporan en la presente memoria a modo de referencia para dicha revelación. La determinación de la amplificación del factor de unión a BRCA2 EMSY se describe en Hughes-Davies, et al., *Cell*, 115, 523-535).

En determinados casos, las mutaciones y los polimorfismos asociados con el cáncer se detectan a nivel del ácido nucleico detectando la presencia de una secuencia variante de ácidos nucleicos, o a nivel de la proteína detectando la presencia de un polipéptido variante (es decir, una variante mutante o alélica).

Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente patente tienen el significado estándar perteneciente a la materia a la que pertenece el objeto reivindicado. En el caso en que haya una pluralidad de definiciones para los términos de la presente patente, prevalecerán los indicados en esta sección. Cuando se haga referencia a un URL o a otro identificador o dirección de este tipo, se ha de entender que dichos identificadores pueden cambiar y que la información en particular en Internet puede variar, pero que se puede encontrar información equivalente buscando en Internet. La referencia a ello pone de manifiesto la disponibilidad y divulgación pública de dicha información.

Ha de entenderse que la precedente descripción general y la siguiente descripción detallada son únicamente a modo de ejemplo y de explicación, y que no son limitativas de ningún objeto reivindicado. En esta solicitud, el uso de formas en singular incluye la forma en plural a menos que específicamente se manifieste de otro modo. Debe

señalarse que, tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “uno/a”, y “el/la” incluyen referentes en plural, a menos que el contexto específicamente indique de otro modo. En esta solicitud, el uso de “o” significa “y/o”, a menos que se exprese de otro modo. Además, el uso de El término “que incluye/incluyendo” además de otras formas tales como “incluyen”, “incluye” no es limitativo.

5 A menos que se indique de otro modo, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. A menos que se proporcionen definiciones específicas, se emplea la nomenclatura estándar utilizada en relación a, y los procedimientos y técnicas estándar de laboratorio de química analítica, química orgánica sintética, y química medicinal y farmacéutica. En determinados casos, se utilizan técnicas estándar para síntesis químicas, análisis
10 químicos, preparación farmacéutica, formulación y sistemas de administración, y tratamiento de los pacientes. En determinadas realizaciones, se utilizan técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos, y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). En algunas realizaciones, se llevan a cabo técnicas de reacciones y purificación, por ejemplo utilizando kits de las especificaciones del fabricante, o tal como comúnmente se llevan a cabo o como se describe en la presente memoria.

15 Tal como se utiliza a lo largo de esta solicitud y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

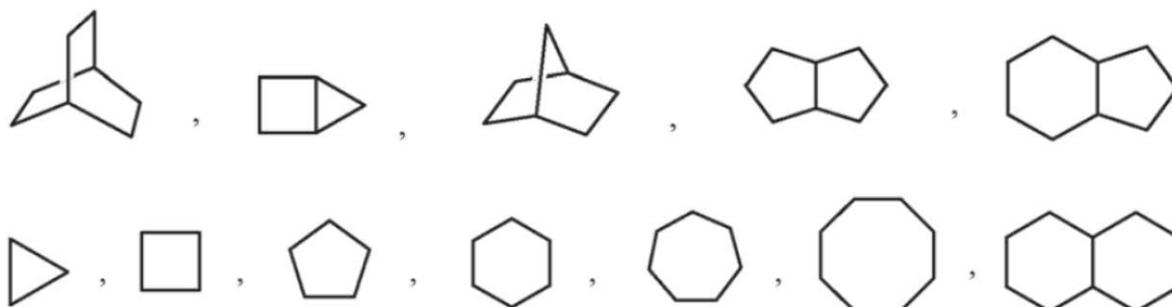
El término “alqueno”, tal como se utiliza en la presente patente, significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada, o cíclico (en cuyo caso, sería también conocido como “cicloalqueno”), que contiene de 2-10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono formado por eliminación de dos hidrógenos. En algunos
20 modos de realización, dependiendo de la estructura, un grupo alqueno es un monorrádical o un birradical (es decir, un grupo alquenoileno). En algunas realizaciones, los grupos alqueno están opcionalmente sustituidos. Entre los ejemplos ilustrativos de alqueno se incluyen, pero sin limitarse a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

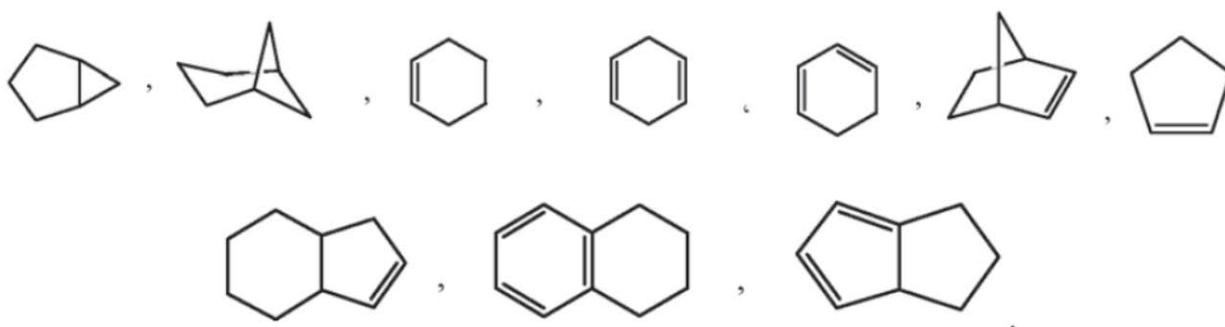
El término “alcoxi”, tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos
25 ilustrativos de alcoxi se incluyen, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término “alquilo”, tal como se utiliza en la presente patente, significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada, o cíclico (en este caso, también se conocería como “cicloalquilo”), que contiene de 1-10 átomos de
30 carbono. Entre los ejemplos ilustrativos de alquilo se incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término “alquilo C₁-C₆”, tal como se utiliza en la presente patente, significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada, o cíclico (en este caso, sería también conocido como “cicloalquilo”), que contiene de 1-6 átomos de
35 carbono. Entre los ejemplos representativos de alquilo se incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopentilo y n-hexilo.

El término “cicloalquilo”, tal como se utiliza en la presente patente, significa un radical monocíclico o policíclico que contiene únicamente carbono e hidrógeno, e incluye aquellos que son saturados, parcialmente insaturados o completamente insaturados. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos del anillo. Los
40 ejemplos representativos de cíclicos incluyen, pero no se limitan a, las siguientes fracciones:





En algunas realizaciones, dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo es un monorradicical o un birradical (por ejemplo, un grupo cicloalquilenio).

5 El término "grupos cicloalquilo", tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a grupos que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de entre alqueniilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilenio, mercapto, oxo, $-NR_A R_A$, y $(NR_A R_B)$ carbonilo.

10 El término "cicloalquilalquilo", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo cicloalquilo, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, tal como se define en la presente patente. Entre los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo se incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiltilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-cicloheptilbutilo.

El término "carbocíclico", tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a un compuesto que contiene una o más estructuras de anillo covalentemente cerradas, y los átomos que forman la estructura principal del anillo son todos átomos de carbono.

15 El término "carbociclo", tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a un anillo, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos carbocíclicos incluyen aquellos formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los carbociclos están opcionalmente sustituidos.

20 El término "alcoxialquilo", tal como se utiliza en la presente patente, significa al menos un grupo alcoxi, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, tal como se define en la presente patente. Los ejemplos ilustrativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitarse a, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, terc-butoxietilo y metoximetilo.

25 El término "alcoxicarbonilo", tal como se usa en la presente patente, significa un grupo alcoxi, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo carbonilo, tal como se define en la presente patente. Entre los ejemplos ilustrativos de alcoxicarbonilo se incluyen, pero sin limitarse a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo alcoxicarbonilo, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, tal como se define en la presente patente.

30 El término "alquilcarbonilo", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo carbonilo, tal como se define en la presente patente. Los ejemplos ilustrativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitarse a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

35 El término "alquilcarboniloxi", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo alquilcarbonilo, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos ilustrativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi y terc-butilcarboniloxi.

El término "alquiltio" o "tioalcoxi", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un átomo de azufre. Los ejemplos ilustrativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, butiltio, terc-butiltio y hexiltio.

El término "alquiltioalquilo", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo alquiltio, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de alquiltioalquilo incluyen, pero no se limitan a, metiltioetilo, 2-(etil)etilo, butiltioetilo, y hexiltioetilo.

5 El término "alquinilo", tal como se usa en la presente patente, significa un hidrocarburo de cadena recta, ramificada que contiene de 2-10 carbonos y que contiene al menos un enlace triple de carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos ilustrativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

10 El término "aromático", tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n+2$ electrones π , donde n es un número entero. En algunas realizaciones, los anillos aromáticos están formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. En otras realizaciones, los compuestos aromáticos están opcionalmente sustituidos. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

15 El término "arilo", tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. En algunas realizaciones, los anillos de arilo están formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antraceno, fluorenilo e indenilo.

20 En algunas realizaciones, el término "arilo", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carbonilo, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_A R_B$ y $(NR_A R_B)$ carbonilo.

25 El término "arilalquilo", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo arilo, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, tal como se define en la presente patente. Los ejemplos ilustrativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, fenilpropilo, 1-metil-3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.

El término "carbonilo", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo $-C(O)-$.

El término "carboxi", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo $-COOH$.

30 El término "ciano", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo $-CN$.

El término "formilo", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo $-C(O)H$.

El término "halo" o "halógeno", tal como se utiliza en la presente patente, significa un $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "mercapto", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo $-SH$.

El término "nitro", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo $-NO_2$.

35 El término "hidroxi", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo $-OH$.

El término "oxo", tal como se utiliza en la presente patente, significa un grupo $=O$.

El término "enlace" o "enlace simple", tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a un enlace químico entre dos átomos o dos fracciones, cuando se considera que los átomos unidos por el enlace son parte de una subestructura más grande.

40 Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalquinilo" y "haloalcoxi", tal como se utilizan en la presente patente, incluyen estructuras alquilo, alqueno, alquinilo y alcoxi en las que al menos un hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno. En determinadas realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos iguales entre sí. En otras realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, los átomos de halógeno no son todos iguales entre sí. Los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor. En determinadas realizaciones, los haloalquilos se encuentran opcionalmente sustituidos.

45

El término "alquilamina" hace referencia al grupo $-N(\text{alquil})_x\text{H}_y$, donde x e y se seleccionan de entre $x=1$, $y=1$ y $x=2$, $y=0$. En algunas realizaciones, cuando $x=2$, los grupos alquilo, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman opcionalmente un sistema de anillos cíclicos.

5 El término "amida", tal como se utiliza en la presente patente, es una fracción química con la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ o $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$, donde R se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono del anillo) y heterocicloalquilo (enlazado a través de un carbono del anillo). En algunos modos de realización, una fracción amida forma un enlace entre un aminoácido o una molécula peptídica y un compuesto descrito en la presente patente, formando de ese modo un profármaco. En algunas realizaciones, cualquier cadena lateral de amina o carboxilo en los compuestos descritos en la presente patente se amidifica.

10 El término "éster" hace referencia a una fracción química con la fórmula $-\text{COOR}$, donde R se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono del anillo) y heterocicloalquilo (enlazado a través de un carbono del anillo). En algunas realizaciones, cualquier cadena lateral de hidroxilo o carboxilo en los compuestos descritos en la presente patente se esterifica.

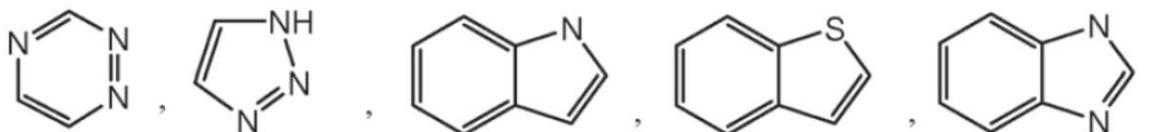
15 Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", tal como se utilizan en la presente patente, incluyen radicales alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos en los que uno o más átomos de la cadena estructural se seleccionan de un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo o combinaciones de los mismos.

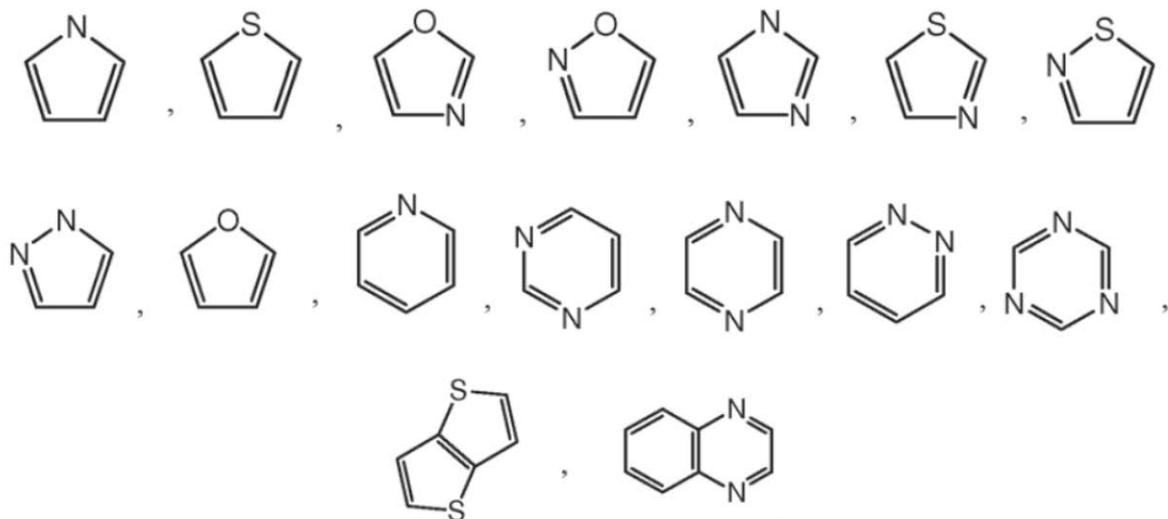
20 El término "heteroátomo", tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a un átomo distinto a carbono o hidrógeno. Los heteroátomos se seleccionan habitualmente, de modo independiente, de entre oxígeno, azufre, nitrógeno, silicio y fósforo, pero no se limitan a estos átomos. En realizaciones en las que dos o más heteroátomos están presentes, los dos o más heteroátomos son todos iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos son, cada uno, diferentes entre sí.

25 El término "anillo", tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a cualquier estructura covalentemente cerrada. Los anillos incluyen, por ejemplo, carbociclos (por ejemplo, arilos y cicloalquilos), heterociclos (por ejemplo, heteroarilos y heterocicloalquilos), compuestos aromáticos (por ejemplo, arilos y heteroarilos) y no aromáticos (por ejemplo, cicloalquilos y heterocicloalquilos). En algunas realizaciones, los anillos están opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, los anillos forman parte de un sistema de anillos.

30 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "sistema de anillos" hace referencia a dos o más anillos, en donde dos o más de los anillos están fusionados. El término "fusionado" hace referencia a estructuras en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

35 Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" hacen referencia a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos del anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Una fracción "heteroaromática" o "heteroarilo" que contiene N hace referencia a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos de la estructura del anillo es un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo policíclico está fusionado o no fusionado. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, las siguientes fracciones:



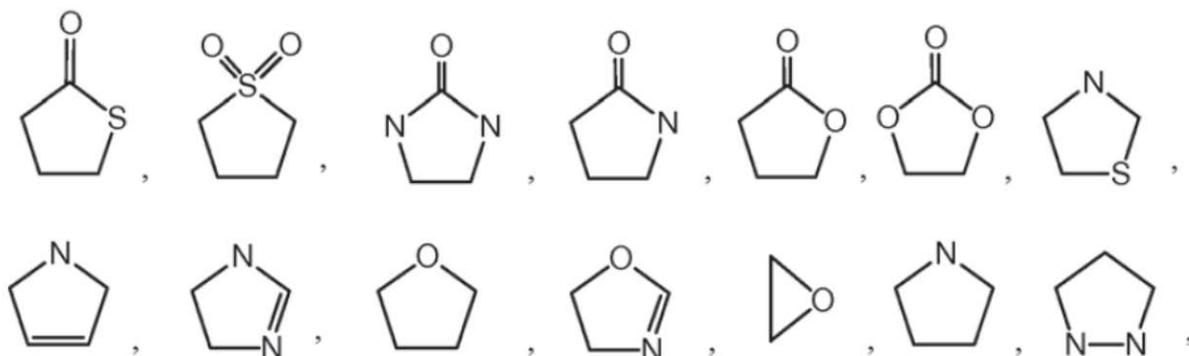


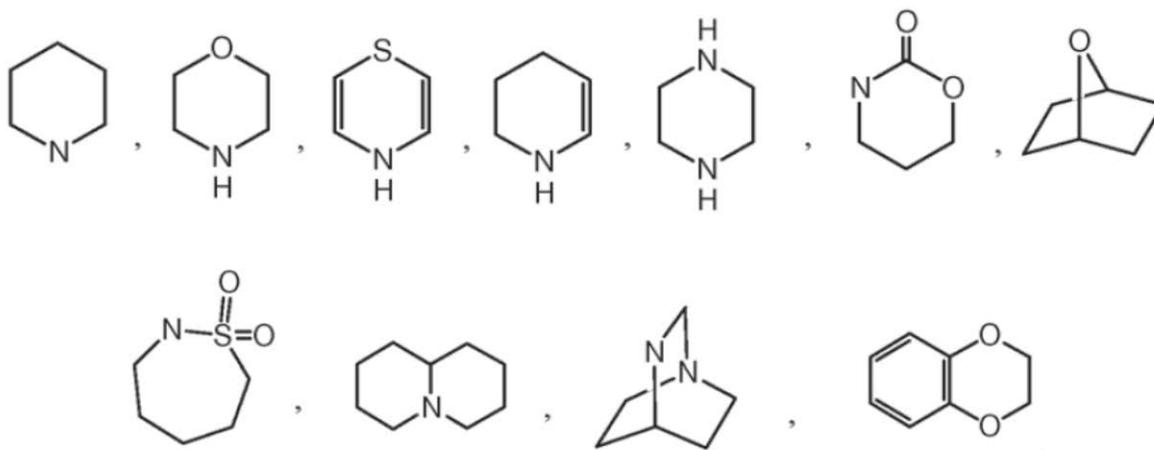
En algunas realizaciones, dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo es un monorradicaleo o un birradical (es decir, un grupo heteroarileno).

5 El término "heteroarilo" significa grupos heteroarilo que están sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados, independientemente, de alqueno, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_A R_B$ y $-(NR_A R_B)$ carbonilo.

10 El término "heteroarilalquilo", tal como se utiliza en la presente patente, significa un heteroarilo, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo.

15 El término "heterocicloalquilo" o "heterociclo no aromático", tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a un anillo no aromático, en donde uno o más átomos que forman el anillo es un heteroátomo. Un grupo "heterocicloalquilo" o "heterociclo no aromático" hace referencia a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, los radicales se fusionan con un arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, los anillos de heterocicloalquilo están formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. En algunas realizaciones, los anillos de heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos. En determinadas realizaciones, los heterocicloalquilos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tio. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen, pero sin limitarse a, lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamato cíclico, tetrahidrotiopirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatíina, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditio, 1,3-ditioalano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina y 1,3-oxatiolano. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados como heterociclos no aromáticos, incluyen, pero no se limitan a





El término heterocicloalquilo también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluyendo, pero sin limitarse a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

El término "heterociclo" hace referencia al heteroarilo y heterocicloalquilo utilizado en la presente patente, hace referencia a grupos que contienen uno a cuatro heteroátomos cada uno de ellos seleccionados de O, S y N, en donde cada grupo heterociclo tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. En la presente memoria, siempre que se indica el número de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo C₁-C₆), al menos debe estar presente otro átomo (el heteroátomo) en el anillo. Las designaciones tales como "heterociclo C₁-C₆" hacen referencia únicamente a la cantidad de átomos de carbono en el anillo y no hacen referencia a la cantidad total de átomos en el anillo. En algunos modos de realización, se entiende que el anillo heterociclo tiene heteroátomos adicionales en dicho anillo. Las designaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" hacen referencia a la cantidad total de átomos que están contenidos en el anillo (es decir, un anillo de cuatro, cinco o seis miembros, en el que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo y los dos a cuatro átomos restantes son átomos de carbono o bien heteroátomos). En algunas realizaciones, en heterociclos que presentan dos o más heteroátomos, esos dos o más heteroátomos son iguales o diferentes entre sí. En algunos modos de realización, los heterociclos están opcionalmente sustituidos. En algunos modos de realización, la unión a un heterociclo se encuentra en un heteroátomo o se realiza mediante un átomo de carbono. Los grupos heterocicloalquilo incluyen grupos que tienen sólo 4 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heteroarilo deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterociclo incluyen sistemas de anillos benzo-fusionados. Un ejemplo de un grupo heterociclo de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterociclo de 5 miembros es triazolilo. Un ejemplo de un grupo heterociclo de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterociclo de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolinizilo. Son ejemplos de grupos heteroarilo piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. En algunos modos de realización, los grupos anteriores, como derivados de los grupos detallados anteriormente, se encuentran unidos a C o unidos a N, cuando ello sea posible. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un grupo derivado de pirrol es pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, en algunos modos de realización, un grupo derivado de imidazol es imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos a N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos a C). Los grupos heterociclo incluyen sistemas de anillos venzo-fusionados y sistemas de anillos sustituidos con una o dos fracciones oxo (=O) tal como pirrolidin-2-ona. En algunas realizaciones, dependiendo de la estructura, un grupo heterociclo es un monorradicale o un birradical (es decir, un grupo heterocicleno).

Los heterociclos descritos en la presente patente están sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquenilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilenilo, mercapto, nitro, -NR_AR_B y -(NR_AR_B)carbonilo.

El término “heterocicloalcoxi” hace referencia a un grupo heterocicloalquilo, tal como se define en la presente patente, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alcoxi.

El término “heterocicloalquiltio” hace referencia a un grupo heterocicloalquilo, tal como se define en la presente patente, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alquiltio.

- 5 El término “heterociclooxi” hace referencia a un grupo heterocicloalquilo, tal como se define en la presente patente, unido a la fracción molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término “heterociclotio” hace referencia a un grupo heterocicloalquilo, tal como se define en la presente patente, unido a la fracción molecular parental a través de un átomo de azufre.

- 10 El término “heteroarilalcoxi” hace referencia a un grupo heteroarilo, tal como se define en la presente patente, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alcoxi.

El término “heteroarilalquiltio” hace referencia a un grupo heteroarilo, tal como se define en la presente patente, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alquiltio.

El término “heteroariloxi” hace referencia a un grupo heteroarilo, tal como se define en la presente patente, unido a la fracción molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

- 15 El término “heteroariltio” hace referencia a un grupo heteroarilo, tal como se define en la presente patente, unido a la fracción molecular parental a través de un átomo de azufre.

- 20 En algunos modos de realización, la expresión “anillo de miembros” comprende cualquier estructura cíclica. La expresión “de (x) miembros” implica indicar la cantidad de átomos de la estructura que constituyen el anillo. De ese modo, por ejemplo, ciclohexilo, piridina, pirano y tiopirano son anillos de 6 miembros, y ciclopentilo, pirrol, furano y tiofeno son anillos de 5 miembros.

- 25 El término “heterociclo 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12-bicíclico no aromático”, tal como se utiliza en la presente patente, significa un heterocicloalquilo, tal como se define en la presente memoria, que consiste en dos anillos carbocíclicos, fusionados entre sí en el mismo átomo de carbono (formando una estructura espiro), o en diferentes átomos de carbono (en los que dos anillos comparten uno o varios enlaces), con 5 a 12 átomos en su sistema general de anillos, en donde uno o más átomos que forman el anillo es un heteroátomo. Entre los ejemplos ilustrativos de un anillo heterociclo 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12-bicíclico no aromático se incluyen, pero sin limitarse a, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[3.2.0]heptanilo, 3-azabicyclo[3.2.0]heptanilo, 4-azaespiro[2.4]heptanilo, 5-azaespiro[2.4]heptanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 4-azaespiro[2.5]octanilo, 5-azaespiro[2.5]octanilo, 5-azaespiro[3.4]octanilo, 6-azaespiro[3.4]octanilo, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 1,3-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 5-azaespiro[3.5]nonanilo, 6-azaespiro[3.5]nonanilo, 5-oxo-8-azaespiro[3.5]nonanilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidro-1*H*-quinolizinilo, 2,3,4,6,7,9a-hexahidro-1*H*-quinolizinilo, decahidropirido[1.2-*a*]azepinilo, decahidro-1*H*-pirido[1.2-*a*]azocinilo, 1-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 1-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, quinuclidinilo y 1-azabicyclo[4.4.0]decanilo.

- 35 El término “hidroxialquilenilo”, tal como se utiliza en la presente patente, significa al menos un grupo hidroxilo, tal como se define en la presente memoria, que está unido a la fracción molecular parental a través de un grupo alquilenilo, tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos ilustrativos de hidroxialquilenilo se incluyen, pero sin limitarse a, hidroximetileno, 2-hidroxi-etileno, 3-hidroxiisopropileno y 4-hidroxiheptileno.

- 40 La expresión “NR_ANR_B”, tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a dos grupos, R_A y R_B, que se encuentran unidos a la fracción molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. R_A y R_B son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo. Entre los ejemplos ilustrativos de NR_ANR_B se incluyen, pero sin limitarse a, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

- 45 La expresión “(NR_ANR_B)carbonilo”, tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a un grupo R_AR_B, tal como se define en la presente memoria, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo carbonilo, tal como se define en la presente patente. Entre los ejemplos ilustrativos de (NR_ANR_B)carbonilo se incluyen, pero sin limitarse a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

La expresión “NR_CNR_D”, tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a dos grupos, R_C y R_D, que están unidos a la fracción molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. R_C y R_D son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo. Entre los ejemplos ilustrativos de NR_CNR_D se incluyen, pero sin limitarse a, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

La expresión "(NR_CNR_D)carbonilo", tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a un grupo R_CR_D, tal como se define en la presente patente, unido a la fracción molecular parental a través de un grupo carbonilo, tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos ilustrativos de (NR_CR_D)carbonilo se incluyen, pero sin limitarse a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

5 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "mercaptilo" hace referencia a un grupo (alquil)S-

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "fracción" hace referencia a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Las fracciones químicas se reconocen a menudo como entidades químicas incluidas en o unidas a una molécula.

10 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "sulfinilo" hace referencia a un -S(=O)-R, donde R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono del anillo) y heterocicloalquilo (enlazado a través de un carbono del anillo).

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "sulfonilo" hace referencia a un -S(=O)₂-R, donde R se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono del anillo) y heterocicloalquilo (enlazado a través de un carbono del anillo).

15 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "O carboxi" hace referencia a un grupo de la fórmula RC(=O)O-

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "C carboxi" hace referencia a un grupo de la fórmula -C(=O)OR.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "acetilo" hace referencia a un grupo de la fórmula -C(=O)CH₃.

20 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "trihalometanosulfonilo" hace referencia a un grupo de la fórmula X₃CS(=O)₂, donde X es un halógeno.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "isocianato" hace referencia a un grupo de la fórmula -NCO.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "tiocianato" hace referencia a un grupo de la fórmula -CNS.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "isotiocianato" hace referencia a un grupo de la fórmula -NCS.

25 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "S sulfonamido" hace referencia a un grupo de la fórmula -S(=O)₂NR₂.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "N sulfonamido" hace referencia a un grupo de la fórmula RS(=O)₂NH-

30 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "trihalometanosulfonamido" hace referencia a un grupo de la fórmula X₃CS(=O)₂NR-

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "O carbamilo" hace referencia a un grupo de la fórmula -OC(=O)NR₂-.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "N carbamilo" hace referencia a un grupo de la fórmula ROC(=O)NH-

35 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "O tiocarbamilo" hace referencia a un grupo de la fórmula -OC(=S)NR₂.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "N tiocarbamilo" hace referencia a un grupo de la fórmula ROC(=S)NH-

40 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "C amido" hace referencia a un grupo de la fórmula -C(=O)NR₂.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "N amido" hace referencia a un grupo de la fórmula RC(=O)NH-

Tal como se utiliza en la presente patente, el sustituyente "R" que aparece por sí mismo y sin una designación numérica hace referencia a un sustituyente seleccionado de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono del anillo) y heterociclo no aromático (enlazado a través de un carbono del anillo).

5 El término "sustituido" significa que el grupo de referencia está opcionalmente sustituido (sustituido o no sustituido) con uno o más grupos adicionales seleccionados de forma individual y de modo independiente, de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, sililo y amino, incluyendo grupos amino mono- y di-sustituidos y derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional es L_sR_s , en donde cada L_s se selecciona, de modo
10 independiente, de un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido) o -(alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido); y cada R_s se selecciona independientemente de H, (alquilo inferior sustituido o no sustituido), (cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido), heteroarilo o heteroalquilo.

15 La expresión "grupo protector" hace referencia a un grupo intercambiable que modifica la reactividad de un grupo funcional, por ejemplo, un hidroxilo, cetona o amina, contra una reacción no deseable durante los procedimientos de síntesis y que van a ser eliminados posteriormente. Entre los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo se incluyen, pero no se limitan a, metiltiometilo, terc-dimetilsililo, terc-butildifenilsililo, éteres tales como metoximetilo y ésteres que incluyen acetilo, benzóilo y similares. Entre los ejemplos de grupos protectores de cetona se incluyen, pero sin limitarse a, cetales, oximas, oximas O-sustituidas, por ejemplo, O-bencil-oxima, O-feniltiometil-oxima, 1-
20 isopropoxiciclohexil-oxima y similares. Entre los ejemplos de grupos protectores de amina se incluyen, pero sin limitarse a, terc-butoxicarbonilo (Boc) y carbobenciloxi (Cbz).

El término "opcionalmente sustituido", tal como se define en la presente patente, significa el grupo de referencia que está sustituido con cero, uno o más sustituyentes tal como se define en la presente patente.

25 La expresión "hidroxilo-protégido" hace referencia a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, tal como se ha definido con anterioridad.

En algunos modos de realización, los compuestos descritos en la presente patente existen como estereoisómeros, en donde se encuentran presentes centros asimétricos o quirales. Los estereoisómeros se denominan (R) o (S) dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos (R) y (S) utilizados en la presente memoria son configuraciones según se definen en la publicación IUPAC 1974
30 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30, incorporada en la presente patente a modo de referencia. Las realizaciones descritas en la presente patente incluyen específicamente los diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. En algunas realizaciones, se preparan sintéticamente estereoisómeros individuales de los compuestos a partir de materiales de partida comercialmente
35 disponibles, que contienen centros asimétricos o quirales, o preparando mezclas racémicas seguido de resolución. Ejemplos de estos métodos de resolución son (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro a partir del auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columna de cromatografía quiral.

40 Los métodos y formulaciones descritos en la presente patente incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente patente, además de metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Todos los tautómeros se encuentran incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente patente. En algunos modos de realización, los
45 compuestos descritos en la presente memoria existen en formas no solvatadas además de en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente patente también se consideran divulgadas en la presente memoria.

A lo largo de la especificación, se eligen grupos y sustituyentes de los mismos, en determinadas realizaciones, para proporcionar fracciones y compuestos estables.

50 Preparación de los compuestos descritos en la presente patente

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en la presente patente se sintetizan utilizando cualquier técnica sintética estándar y los procesos sintéticos descritos en la presente patente. En realizaciones específicas, se utilizan los siguientes procesos sintéticos.

Formación de enlaces covalentes por reacción de un electrófilo con un nucleófilo

5 En la tabla titulada “Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos” se proporcionan ejemplos seleccionados de enlaces covalentes y grupos funcionales precursores de los mismos que los producen. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y grupos nucleófilos. En determinadas realizaciones, un grupo funcional en una sustancia orgánica se une directamente, o se une mediante cualquier espaciador o conector de utilidad según se define a continuación.

Tabla 1: Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos

Producto del enlace covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres activados	aminas/anilinas
Carboxamidas	acil-azidas	aminas/anilinas
Carboxamidas	haluros de acilo	aminas/anilinas
Ésteres	haluros de acilo	alcoholes/fenoles
Ésteres	nitrilos de acilo	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	nitrilos de acilo	aminas/anilinas
Iminas	Aldehídos	aminas/anilinas
Hidrazonas	aldehídos o cetonas	hidrazinas
Oximas	aldehídos o cetonas	hidroxilaminas
Alquil aminas	haluros de alquilo	aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de alquilo	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Haluros de alquilo	Tioles
Éteres	Haluros de alquilo	Alcoholes/fenoles
Tioéteres	Sulfonatos de alquilo	Tioles
Ésteres	Sulfonatos de alquilo	Ácidos carboxílicos
Éteres	Sulfonatos de alquilo	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhídridos	Aminas/anilinas
Tiofenoles	Haluros de arilo	Tioles
Arilaminas	Haluros de arilo	Aminas
Tioéteres	Azindinas	Tioles
Ésteres de boronato	Boronatos	Glicoles
Carboxamidas	Ácidos carboxílicos	Aminas/anilinas
Ésteres	Ácidos carboxílicos	Alcoholes
Hidrazinas	Hidrazidas	Ácidos carboxílicos
<i>N</i> -acilureas o anhídridos	Carbodiimidas	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Diazoalcanos	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	haloacetamidas	Tioles

Tabla 1 (continuación)

Producto del enlace covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Amotriazinas	halotriazinas	Aminas/anilinas
Éteres de triazinilo	halotriazinas	Alcoholes/fenoles
Amidinas	Imidoésteres	Aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	Aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	Alcoholes/fenoles
Tioureas	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidias	Tioles
Ésteres de fosfito	Fosforamiditas	Alcoholes
Éteres de sililo	Haluros de sililo	Alcoholes
Alquilaminas	Ésteres de sulfonato	Aminas/anilinas
Tioéteres	Ésteres de sulfonato	Tioles
Ésteres	Ésteres de sulfonato	Ácidos carboxílicos
Éteres	Ésteres de sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	Haluros de sulfonilo	Aminas/anilinas
Ésteres de sulfonato	Haluros de sulfonilo	Fenoles/alcoholes

5 En general, los electrófilos de carbono son susceptibles de ser atacados por nucleófilos complementarios, incluyendo nucleófilos de carbono, en donde un nucleófilo atacante lleva un par de electrones al electrófilo de carbono, para formar un nuevo enlace entre el nucleófilo y el electrófilo de carbono.

10 Entre los nucleófilos de carbono adecuados se incluyen, pero sin limitarse a, alquilo, alqueno, arilo y alquino Grignard, organolitio, organozinc, reactivos de alquil-, alquenil-, aril- y alquino-estaño (organoestannanos), reactivos de alquil-, alquenil-, aril- y alquino-borano (organoboranos y organoboratos); estos nucleófilos de carbono presentan la ventaja de ser cinéticamente estables en agua o disolventes polares orgánicos. Otros nucleófilos de carbono incluyen reactivos iluros de fósforo, enol y enolato; estos nucleófilos de carbono tienen la ventaja de ser relativamente fáciles de generar a partir de precursores. Los nucleófilos de carbono, cuando se utilizan en conjunto con electrófilos de carbono, generan nuevos enlaces de carbono-carbono entre el nucleófilo de carbono y el electrófilo de carbono.

15 Los nucleófilos no-carbono adecuados para acoplarse a electrófilos de carbono incluyen, pero no se limitan a, aminas primarias y secundarias, tioles, tiolatos y tioéteres, alcoholes, alcóxidos, azidas, semicarbazidas y similares. Estos nucleófilos no-carbono, cuando se utilizan en conjunto con electrófilos de carbono, generan habitualmente enlaces de heteroátomo (C-X-C), en donde X es un heteroátomo, por ejemplo, oxígeno o nitrógeno.

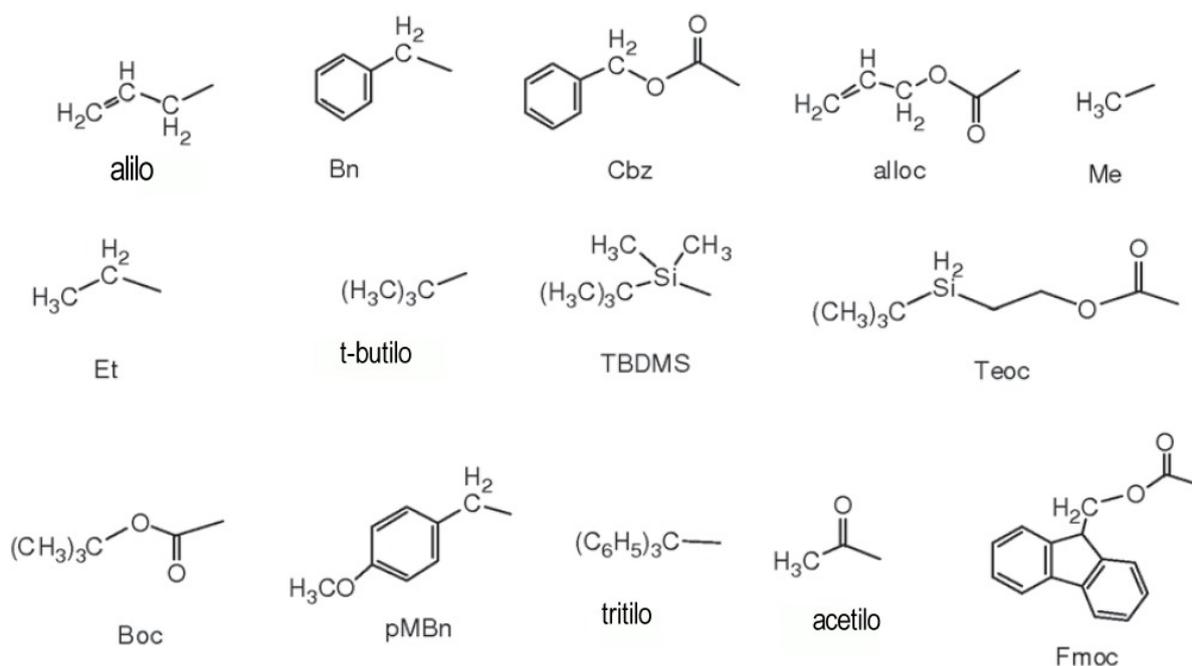
Uso de grupos protectores

20 La expresión "grupo protector" hace referencia a fracciones químicas que bloquean algunas o todas las fracciones reactivas y evitan que dichos grupos participen en reacciones químicas hasta que el grupo protector se elimina. En realizaciones específicas, se utiliza más de un grupo protector. En modos de realización más específicos, cada grupo protector puede eliminarse mediante un proceso diferente. Los grupos protectores que se escinden bajo condiciones de reacción totalmente dispares, satisfacen el requerimiento de una eliminación diferencial. En diversas realizaciones, los grupos protectores se eliminan mediante un ácido, una base o hidrogenólisis. Los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles al ácido y se utilizan, en algunas realizaciones, para proteger las fracciones reactivas a carboxi e hidroxil en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que se pueden eliminar mediante hidrogenólisis y grupos Fmoc, que son lábiles a las bases. En algunas realizaciones, las fracciones reactivas al ácido carboxílico e hidroxil están bloqueadas con grupos lábiles a las bases tales como, sin limitación, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles a ácidos tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son ambos estables al ácido y a bases, pero hidrolíticamente eliminables.

En determinadas realizaciones, las fracciones reactivas al ácido carboxílico y al hidroxilo se bloquean con grupos protectores hidrolíticamente eliminables, tales como el grupo bencilo, mientras que, en algunos modos de realización, los grupos amina capaces de realizar enlaces de hidrógeno con ácidos, son bloqueados con grupos lábiles a las bases como Fmoc. En diversas realizaciones, las fracciones reactivas al ácido carboxílico se protegen mediante conversión a derivados simples de éster tal como se ejemplifica en la presente patente, o se bloquean con grupos protectores oxidativamente eliminables, tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que, en algunas realizaciones, los grupos amino coexistentes se bloquean con sililcarbamatos lábiles al fluoruro.

En determinados casos, los grupos bloqueantes de alilo son de utilidad en presencia de grupos protectores de ácidos y bases, ya que los primeros son estables. En algunos modos de realización, tales grupos son eliminados posteriormente por catalizadores metálicos o ácidos-pi. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un ácido carboxílico bloqueado con alilo es desprotegido con una reacción catalizada con Pd⁰ en presencia de carbamato de t-butilo lábil al ácido o grupos protectores de aminoacetato lábiles a una base. En algunas realizaciones, un grupo protector es una resina a la que se une un compuesto o un producto intermedio. Mientras el residuo se encuentre unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

En algunas realizaciones, los grupos bloqueantes / protectores se seleccionan de, a modo de ejemplo no limitativo:



Se describen otros grupos protectores en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999.

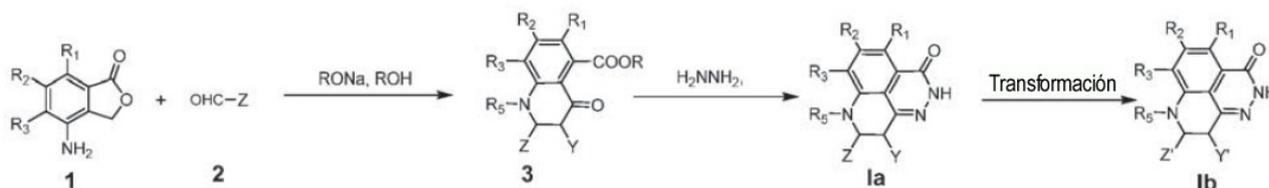
20 Compuestos de la Fórmula (I)

En determinadas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I), compuestos por **1a** a **1f**, se preparan de diversas formas, tal como se representa en los Esquemas de Síntesis 1 y 2. En cada esquema, las variables (por ejemplo, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Y y Z) corresponden a las mismas definiciones que las mencionadas con anterioridad, mientras que R es alquilo e Y' es el mismo grupo o un grupo diferente definido por Y, y Z' es el mismo grupo o un grupo diferente definido por Z. En algunas realizaciones, los compuestos se sintetizan utilizando metodologías análogas a las descritas más adelante, mediante la utilización de materiales de partida alternativos apropiados.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (**1a** y **1b**), en donde Y es igual a Z, se sintetizan de acuerdo con el Esquema de Síntesis 1. De este modo, la preparación del producto intermedio **3**, en donde R₅ es hidrógeno, se logra por condensación de 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona **1** con un aldehído **2** en presencia de una base, preferiblemente alcóxidos alcalinos, en disolventes apropiados tales como acetato de etilo o propionato de etilo, a temperatura ambiente o bien a temperatura elevada. Los compuestos de la Fórmula **1a**, en donde R₅ es hidrógeno, se prepara tratando el producto intermedio **3** con hidrato de hidrazina a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Los compuestos de la fórmula **1a**, en donde R₅ es alquilo o alquilo sustituido, se prepara a partir del compuesto de la Fórmula **1a**, en donde R₅ es hidrógeno, por reacción de aminación reductora con R₇-CHO,

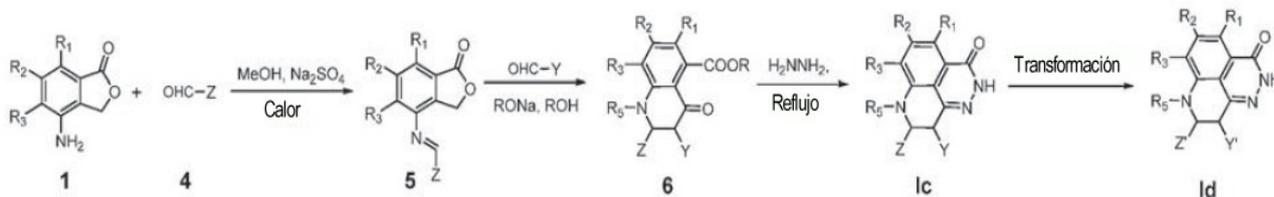
en donde R₇ es alquilo, alquilo sustituido. En algunas realizaciones, la preparación de los compuestos en la fórmula **1b** se logra por modificación adicional de **1a**. A través de las transformaciones de los grupos funcionales apropiados en la fracción de Y y Z, se proporcionan los compuestos de la fórmula **1b** con diferentes entidades de Y' y Z' en las posiciones 2 o 3.

Esquema de Síntesis 1



En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (**1c** e **1d**) se sintetizan según el Esquema de Síntesis 2. Por ejemplo, el producto intermedio **5** se prepara por condensación del reactivo **1** con un aldehído **4** en presencia de un absorbente de agua, tal como sulfato de sodio o sulfato de magnesio a temperatura elevada. Una posterior reacción de condensación de este producto intermedio con otro aldehído en presencia de una base, preferiblemente alcóxidos alcalinos en disolventes apropiados, tales como acetato de etilo o propionato de etilo, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, proporciona el producto intermedio **6**, en donde R₅ es hidrógeno. Los compuestos de la Fórmula **1c**, en donde R₅ es hidrógeno, se preparan tratando el producto intermedio **6** con hidrato de hidrazina a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Los compuestos de la Fórmula **1c**, en donde R₅ es alquilo, alquilo sustituido, se preparan a partir de los compuestos de la Fórmula **1c**, en donde R₅ es hidrógeno, mediante reacción de aminación reductora con R₇-CHO, en donde R₇ es alquilo, o alquilo sustituido. En algunas realizaciones, la preparación de compuestos de la Fórmula **1d** se logra mediante la modificación adicional de **1c**. A través de las transformaciones apropiadas del grupo funcional en la fracción de Y y Z, se podrían proporcionar los compuestos de la fórmula **1c** con diferentes entidades de Y' y Z' en las posiciones 2 o 3.

Esquema de Síntesis 2



20 Determinada Terminología Farmacéutica

El término “aceptable” con respecto a una formulación, composición o ingrediente, tal como se utiliza en la presente patente, significa no tener un efecto perjudicial persistente sobre el estado de salud general del sujeto que está siendo tratado.

25 Tal como se utiliza en la presente patente, la expresión “compuesto de unión selectiva” hace referencia a un compuesto que se une de forma selectiva a cualquier parte de una o más proteínas diana.

30 Tal como se utiliza en la presente patente, la expresión “se une de forma selectiva” hace referencia a la capacidad de un compuesto para unirse de forma selectiva a una proteína diana, tal como, por ejemplo, la PARP, con una afinidad mayor a la afinidad con la que se une a una proteína no diana. En determinadas realizaciones, una unión específica hace referencia a la unión a una diana con una afinidad que es al menos aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 250, aproximadamente 500, aproximadamente 1.000 veces o más mayor que la afinidad para una no diana.

Tal como se utiliza en la presente patente, la expresión “proteína diana” hace referencia a una molécula o a una parte de una molécula capaz de ser enlazada por parte de un compuesto de unión selectiva. En determinadas realizaciones, una proteína diana es la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

35 Tal como se utiliza en la presente patente, los términos “tratar” o “tratamiento” abarcan ambas o cualquiera de las medidas de respuesta y de profilaxis, por ejemplo, diseñados para inhibir, ralentizar o retrasar la aparición de un

síntoma de una enfermedad o trastorno, lograr una reducción total o parcial de un síntoma o de un estado de enfermedad, y/o para aliviar, mejorar, reducir o curar una enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

5 Tal como se utiliza en la presente patente, la mejoría de los síntomas de un trastorno en particular mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica en particular, hace referencia a cualquier reducción de la gravedad, retraso en la aparición, ralentización de la progresión, o reducción de la duración, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que puedan ser atribuidos a, o estén asociados con la administración del compuesto o composición.

10 Tal como se utiliza en la presente patente, el término “modulador” hace referencia a un compuesto que altera la actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador incluye un compuesto que causa un incremento o una disminución en la magnitud de una determinada actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En determinados modos de realización, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más actividades de una molécula. En determinadas realizaciones, un inhibidor evita completamente una o más actividades de una molécula. En determinadas realizaciones, un modulador es un activador, que incrementa la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En determinadas realizaciones, la presencia de un modulador tiene como resultado una actividad que no ocurre en ausencia de dicho modulador.

Tal como se utiliza en la presente patente, la expresión “modulador selectivo” hace referencia a un compuesto que modula de forma selectiva una actividad diana.

20 Tal como se utiliza en la presente patente, el término “PARP” hace referencia a la familia de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa que incluye aproximadamente 18 proteínas, en particular la poli(ADP-ribosa)polimerasa-1 (PARP-1) y poli(ADP-ribosa)polimerasa-2 (PARP-2).

25 Tal como se utiliza en la presente patente, la expresión “modulador selectivo de PARP” hace referencia a un compuesto que modula de manera selectiva al menos una actividad asociada con la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP). En diversos modos de realización, el modulador selectivo modula de manera selectiva la actividad de PARP-1, PARP-2, de ambas PARP-1 y PARP-2, o de diversos miembros de la familia de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

Tal como se utiliza en la presente patente, la expresión “método de inhibición de la PARP” hace referencia a un método para inhibir la actividad de ya sea una o más de la familia de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP). Tal como se utiliza en la presente patente, la expresión “inhibición de la PARP” hace referencia a la inhibición de la actividad de ya sea una o más de la familia de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

30 Tal como se utiliza en la presente patente, la expresión “modular la actividad de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa” hace referencia a la modulación de la actividad de ya sea una o más de la familia de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

35 Tal como se utiliza en la presente patente, la expresión “modula de forma selectiva” hace referencia a la capacidad de un modulador selectivo para modular una actividad diana en mayor medida a la que modula una actividad no diana. En determinadas realizaciones la actividad diana es modulada de forma selectiva, por ejemplo, aproximadamente 2 veces hasta más de aproximadamente 500 veces, en algunas realizaciones aproximadamente 2, 5, 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o más de 500 veces.

40 Tal como se utiliza en la presente patente, la expresión “actividad diana” hace referencia a una actividad biológica capaz de ser modulada por un modulador selectivo. Determinados ejemplos de actividades diana incluyen, pero no se limitan a, la afinidad de unión, la transducción de señales, la actividad enzimática, el crecimiento tumoral, inflamación o procesos relacionados con la inflamación, y la mejoría de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o condición.

45 Tal como se utiliza en la presente patente, el término “agonista” hace referencia a un compuesto cuya presencia tiene como resultado una actividad biológica de una proteína que es igual que la actividad biológica que es resultado de la presencia de un ligando de origen natural para la proteína, tal como, por ejemplo, la PARP.

Tal como se utiliza la presente patente, la expresión “agonista parcial” hace referencia a un compuesto cuya presencia tiene como resultado una actividad biológica de una proteína que es del mismo tipo que la actividad biológica que es el resultado de la presencia de un ligando de origen natural para la proteína, pero de una magnitud inferior.

50 Tal como se utiliza en la presente patente, los términos “antagonista” o “inhibidor” hacen referencia a un compuesto cuya presencia tiene como resultado una disminución de la magnitud de una actividad biológica de una proteína. En

determinadas realizaciones, la presencia de un antagonista tiene como resultado la inhibición completa de una actividad biológica de una proteína, tal como, por ejemplo, la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

5 Tal como se utiliza en la presente patente, el término IC₅₀ hace referencia a la cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de ensayo en particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como la modulación de la PARP, en un ensayo que mide dicha respuesta.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término EC₅₀ hace referencia a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de ensayo en particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis que es del 50% de la expresión máxima de una respuesta en particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de ensayo en particular.

10 El término “cáncer”, tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de una manera incontrolada y, en algunos casos, a realizar metástasis (extenderse). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (tales como los de vejiga, intestinos, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñones, pulmones, tejidos linfáticos (linfoma), ovarios, páncreas u otros órganos endocrinos (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (tales como las leucemias).

15 El término “transportador” tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a compuestos o agentes químicos, relativamente no tóxicos, que facilitan la incorporación de un compuesto en las células o tejidos.

Los términos “coadministración” o similares, tal como se utilizan en la presente patente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y tienen por objeto incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma vía o por vías de administración diferentes, o bien al mismo tiempo o en momentos diferentes.

20

El término “diluyente” hace referencia a compuestos químicos que se utilizan para diluir el compuesto de interés antes de su administración. Entre los diluyentes se incluyen productos químicos utilizados para estabilizar los compuestos ya que proporcionan un entorno más estable. Las sales disueltas en soluciones tamponadas (que también pueden proporcionar un control o mantenimiento del pH), se utilizan como diluyentes en determinadas realizaciones, lo que incluye, pero no se limita a, una solución tampón de fosfatos.

25

Las expresiones “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva”, tal como se utilizan en la presente patente, hacen referencia a una cantidad suficiente de un agente o de un compuesto que está siendo administrado el cual aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que está siendo tratada. El resultado incluye la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad efectiva” para uso terapéutico es la cantidad de la composición que comprende un compuesto según se divulga en la presente patente, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad “efectiva” adecuada en cualquier caso individual se determina utilizando una técnica adecuada, tal como un estudio de dosis escalonadas.

30

Los términos “potenciar” o “potenciador”, tal como se utilizan en la presente patente, significan incrementar o prolongar ya sea en potencia sea en duración un efecto deseado. Por lo tanto, en lo que respecta a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos, el término “potenciar” hace referencia a la capacidad de incrementar o prolongar, ya sea en potencia o en duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una “cantidad potenciadora efectiva”, tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

40

La expresión “conector escindible enzimáticamente”, tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a enlaces inestables o degradables que son degradados por una o más enzimas.

La expresión “trastornos inflamatorios” hace referencia a aquellas enfermedades o condiciones que están caracterizados por uno o más de los signos de dolor (*dolor*, originado por la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (*calor*, originado por la vasodilatación), enrojecimiento, (*rubor*, originado por la vasodilatación y mayor flujo sanguíneo) hinchazón (*tumor*, debido al exceso de flujo de entrada o a un flujo de salida restringido), y pérdida de función (*functio laesa*, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente). La inflamación toma muchas formas e incluye, pero no se limita a, una inflamación que es una o más de entre las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterante, parenquimatosa, plástica, productiva, proliferante, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerosa. Los trastornos inflamatorios además incluyen, sin estar limitados a los mismos, aquellos que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, arteritis temporal); las

45

50

articulaciones (artritis; cristalina, osteo-, psoriática, reactiva, reumatoide, de Reiter); tracto gastrointestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa); piel (dermatitis); o múltiples órganos y tejidos (lupus eritematoso sistémico).

La expresión “mediado por PARP” tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a condiciones o trastornos que mejoran mediante una o más de la familia de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

5 Las expresiones “kit” y “artículo de fabricación” se utilizan como sinónimos.

Un “metabolito” de un compuesto divulgado en la presente patente es un derivado de dicho compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. La expresión “metabolito activo” hace referencia a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término “metabolizado”, tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a la suma de los procesos (lo que incluye, pero no se limita a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas), mediante los cuales una sustancia en particular es modificada por un organismo. Por lo tanto, en determinados casos, las enzimas producen alteraciones estructurales específicas en un compuesto. En algunas realizaciones, los metabolitos de los compuestos divulgados en la presente patente, se identifican ya sea mediante la administración de compuestos a un huésped y el análisis de muestras de tejido del huésped, o bien mediante la incubación de compuestos con células hepáticas *in vitro* y el análisis de los compuestos resultantes.

El término “modular”, tal como se utiliza en la presente patente, significa interactuar con una diana, ya sea directa o indirectamente, para alterar la actividad de dicha diana, lo que incluye, únicamente a modo de ejemplo, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana, o extender la actividad de la diana.

20 Las expresiones “farmacéuticamente aceptable” o “terapéuticamente aceptable”, tal como se utilizan en la presente patente, hacen referencia a un material, tal como un transportador o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y que es relativamente no tóxico. En determinados casos, los materiales no tóxicos y no anuladores incluyen materiales que cuando son administrados a un individuo no causan efectos biológicos sustanciales, no deseables y/o no interactúan de una manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la cual se encuentran contenidos.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” o “sal se terapéuticamente aceptable”, hace referencia a una formulación de un compuesto que no ocasiona una irritación significativa en el organismo al que se administra y que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En determinados casos, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto descrito en la presente patente, con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. En algunos casos, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo ácido descrito en la presente patente con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como dicitohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares, o mediante otros métodos previamente determinados.

La expresión “combinación farmacéutica”, tal como se la utiliza en la presente patente, hace referencia a un producto que es el resultado de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión “combinación fija” hace referencia a que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto descrito en la presente patente y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. La expresión “combinación no fija” da a entender que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto descrito en la presente patente y un co-agente, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente, sin límites de tiempo intermedios específicos, en donde dicha administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el organismo del paciente. Esto último se aplica también a las terapias con cóctel de fármacos, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

La expresión “composición farmacéutica” hace referencia a una mezcla de un compuesto descrito en la presente patente con otros componentes químicos, tales como transportadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen en el arte múltiples técnicas para administrar un compuesto que incluyen, pero no se limitan a: administración por vía intravenosa, oral, en forma de aerosol, vía parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

El término “profármaco” hace referencia a un agente que es convertido en el fármaco precursor *in vivo*. Los profármacos resultan con frecuencia de utilidad debido a que, en algunas situaciones, su administración resulta más sencilla que la del fármaco precursor. En determinados casos, un profármaco es biodisponible mediante

administración por vía oral, mientras que el precursor no lo es. En algunos casos, un profármaco presenta una solubilidad en composiciones farmacéuticas mejorada con respecto al fármaco precursor. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descrito en el presente documento, que se administra en forma de un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular, donde la solubilidad en agua resulta perjudicial para la movilidad, pero que a continuación se hidroliza metabólicamente a ácido carboxílico, la entidad activa, una vez en el interior de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de profármaco podría ser un péptido corto (poliaminácido) enlazado a un grupo ácido o amino donde el péptido es metabolizado para revelar la fracción activa. En determinadas realizaciones, con la administración *in vivo*, un profármaco es convertido químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente más activa del compuesto. En determinadas realizaciones, un profármaco es metabolizado enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos en su forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, se modifica un compuesto farmacéuticamente activo, de tal manera que el compuesto activo será regenerado al administrarse *in vivo*. En algunos modos de realización, el profármaco está diseñado para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar los efectos secundarios o la toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco.

El término "sujeto" o "paciente" abarca individuos mamíferos y no mamíferos. Entre los ejemplos de mamíferos se incluyen, pero no sin limitarse a, cualquier miembro de la clase de los mamíferos: seres humanos, primates no humanos, tales como chimpancés, y otros simios y especies de monos; animales de granja, tales como ganado, caballos, ovejas, caprinos y porcinos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Entre los ejemplos de no mamíferos se incluyen, pero sin limitarse a: aves, peces y similares. En un modo de realización de los métodos y composiciones proporcionados en la presente patente, el mamífero es un ser humano.

Los términos "tratar", "que trata/n" o "tratamiento", tal como se utilizan en la presente patente, incluyen aliviar, reducir o mejorar los síntomas de una enfermedad o condición, prevenir síntomas adicionales, mejorar o evitar las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o condición, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviar en la enfermedad o condición, ocasionar una regresión en la enfermedad o condición, aliviar un estado causado por la enfermedad o condición, o detener los síntomas de la enfermedad o condición, ya sea de forma profiláctica y/o de forma terapéutica.

Composición/Formulación farmacéutica

En determinados modos de realización, las composiciones farmacéuticas se formulan de cualquier manera, incluyendo la utilización de uno o más transportadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y/o sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos para convertirlos en preparaciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, la formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. En diversas realizaciones, se utiliza cualquier técnica, transportador y excipiente que resulte adecuado.

Se proporcionan, en la presente patente, composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en la presente memoria y uno o más diluyentes, excipientes y/o transportadores farmacéuticamente aceptables. Además, en algunos modos de realización los compuestos descritos en la presente patente se administran como composiciones farmacéuticas en las que los compuestos descritos en la presente memoria se mezclan con otros ingredientes activos, como en la terapia de combinación.

Tal como se utiliza en la presente patente, una composición farmacéutica hace referencia a la mezcla de un compuesto descrito en la presente patente con otros componentes químicos, tales como transportadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas realizaciones, la práctica de los métodos de tratamiento o el uso que se proporcionan en la presente patente, incluye la administración o utilización de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente patente. En realizaciones específicas, los métodos de tratamiento proporcionados en la presente patente incluyen administrar dicha composición farmacéutica a un mamífero que presenta una enfermedad o condición a ser tratada. En un modo de realización, el mamífero es un humano. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva varía ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y de otros factores. En diversas realizaciones, los compuestos descritos en la presente patente se utilizan individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente patente están formuladas para su uso como inyecciones intravenosas. En determinados aspectos, las formulaciones para inyecciones intravenosas proporcionadas en la presente patente, están formuladas como soluciones acuosas, y en algunas realizaciones, en tampones fisiológicamente compatibles, tales como una solución de Hank, la solución de Ringer, o un tampón salino fisiológico. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente patente están formuladas para su administración por vía transmucosa. En algunos

aspectos, las formulaciones por vía transmucosa incluyen agentes penetrantes apropiados para la barrera que debe ser traspasada. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente patente están formuladas para otras inyecciones por vía parenteral, donde las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas, y en una realización, para ser utilizadas con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente patente, están formuladas para su administración por vía oral. En determinados aspectos, las formulaciones orales proporcionadas en la presente patente comprenden compuestos descritos en la presente memoria que están formulados con transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos transportadores permiten que los compuestos descritos en la presente sean formulados en forma de comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones espesas, suspensiones, y similares, para su ingestión por vía oral por parte de un paciente a ser tratado.

En algunas realizaciones, se obtienen preparaciones farmacéuticas para uso por vía oral mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente patente, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Entre los excipientes adecuados se incluyen, en particular, sustancias de relleno tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones a base de celulosa tales como por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa sódica; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se añaden de forma opcional agentes desintegrantes, tales como croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

En determinadas realizaciones, se proporciona en la presente patente una composición farmacéutica formulada en forma de núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. En determinadas realizaciones, se utilizan soluciones concentradas de azúcar a la hora de formar el recubrimiento adecuado, y contienen, de forma opcional, goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. En algunas realizaciones, se añaden materias colorantes y/o pigmentos a los comprimidos, grageas y/o a los recubrimientos de los mismos, por ejemplo, para la identificación o caracterización de diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

En determinadas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas que se utilizan incluyen cápsulas duras de gelatina, además de cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En algunas realizaciones, las cápsulas duras contienen los ingredientes activos en forma de una mezcla con una sustancia de relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente, estabilizantes. En determinadas realizaciones, en cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, de forma opcional, se añaden estabilizantes. En determinadas realizaciones, las formulaciones para su administración por vía oral se presentan en dosis adecuadas para dicha administración.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente patente están formuladas para su administración bucal o sublingual. En determinadas realizaciones, las composiciones bucales o sublinguales se presentan en forma de comprimidos, pastillas o geles formulados de una forma convencional. En determinadas realizaciones, las inyecciones por vía parenteral implican inyección de bolos o infusión continua. En algunas realizaciones, las formulaciones para inyecciones se presentan en forma de dosis unitarias, *por ejemplo*, en ampollas o en envases de dosis múltiples, con la adición de un conservante. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente patente se encuentra presente en una forma adecuada para su inyección por vía parenteral en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos, y opcionalmente contiene agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para la administración por vía parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma soluble en agua. En algunas realizaciones, las suspensiones de los compuestos activos se preparan, según sea apropiado, en forma de suspensiones oleosas inyectables. Entre los disolventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En determinadas realizaciones, las suspensiones acuosas para inyección contienen sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, las suspensiones también contienen agentes estabilizantes adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. En realizaciones alternativas, el ingrediente activo se encuentra presente en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su utilización.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente patente se administran por vía tópica. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en la presente se formulan en forma de una variedad de

composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o ungüentos. Tales compuestos farmacéuticos contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y/o agentes conservantes.

5 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente patente están formuladas para su administración por vía transdérmica de los compuestos descritos en la presente patente. En algunas realizaciones, la administración de dichos compuestos emplea dispositivos de sistemas de administración por vía transdérmica y parches de administración por vía transdérmica. En determinadas realizaciones, las composiciones son emulsiones lipófilas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o en un adhesivo. Dichos parches incluyen aquellos realizados para sistemas de administración continua, pulsátil, o a demanda, de agentes farmacéuticos. En algunas realizaciones, la administración por vía transdérmica de los compuestos descritos en la presente patente se logra mediante el uso de parches iontoforéticos y similares. En determinadas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionan un sistema de administración controlada de los compuestos proporcionados en la presente patente, tales como, por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I), (IA) o (II). En determinadas realizaciones, la velocidad de absorción se ralentiza mediante la utilización de membranas de control de la velocidad o atrapando el compuesto en el interior de una matriz o gel poliméricos. Por el contrario, se utilizan de forma opcional potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Entre los potenciadores de la absorción y transportadores se incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables, absorbibles, que colaboran en el paso del compuesto a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un apósito que comprende un elemento de refuerzo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con transportadores, de forma opcional una barrera para controlar la velocidad de administración del compuesto a la piel del huésped, a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

25 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente patente están formuladas para su administración mediante inhalación. En determinadas realizaciones, en tales composiciones farmacéuticas formuladas para su inhalación, los compuestos descritos en la presente patente se encuentran en forma de un aerosol, una niebla o polvos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente patente se administran de manera conveniente en forma de un pulverizador aerosol a partir de envases presurizados, o de un nebulizador, con el uso de un agente propelente adecuado, *por ejemplo*, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluorometano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En determinados aspectos de un aerosol presurizado, la dosificación unitaria se determina proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada medida. En determinadas realizaciones, se formulan cápsulas y cartuchos tales como, únicamente a modo de ejemplo, de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en forma de polvos del compuesto descrito la presente patente, y una base adecuada de polvos tal como lactosa o almidón.

35 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente patente se formulan en forma de composiciones por vía rectal tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina glicerizada, o enemas de retención. En determinadas realizaciones, las composiciones rectales contienen opcionalmente bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, además de polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG, y similares. En determinadas formas en supositorios de las composiciones, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como, pero sin limitarse a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

45 En diversas realizaciones proporcionadas en la presente patente, las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional, utilizando uno o más transportadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en forma de preparaciones farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, la formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. En diversas realizaciones, se utiliza cualquiera de las técnicas, transportadores y excipientes, según sea adecuado. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente patente son elaborados de forma convencional, tal como, únicamente a modo de ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulado, atrapamiento de fármacos o compresión.

55 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables, y un compuesto descrito en la presente patente como ingrediente activo en una forma de ácido libre o de base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente patente, incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), además de metabolitos activos de estos compuestos que presentan el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos descritos en la presente patente existen como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente patente. Adicionalmente, en la presente memoria se incluyen las formas solvatadas y no solvatadas de los compuestos descritos en la presente patente. Entre los compuestos solvatados se incluyen aquellos que están solvatados con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los

60

compuestos presentados en la presente patente también se consideran divulgados en la presente patente. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente patente incluyen otros agentes, transportadores, adyuvantes, medicinales o farmacéuticos, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica, y/o tampones. En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente patente también contienen otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico.

Entre los métodos para la preparación de composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente patente, se incluye la formulación de los compuestos con uno o más excipientes o transportadores inertes, farmacéuticamente aceptables, para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero no se limitan a polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, cápsulas amiláceas, y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se encuentra disuelto un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto, o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto según se divulga en la presente patente. Entre las composiciones semisólidas se incluyen, pero sin limitarse a, geles, suspensiones y cremas. En diversas realizaciones, las composiciones se encuentran en forma de soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para su solución o suspensión en un líquido previamente a su utilización, o como agentes emulsionantes. Estas composiciones contienen opcionalmente cantidades poco significativas de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampón de pH, etc.

En algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto descrito en la presente patente toma la forma de un líquido en el que los agentes se encuentran presentes en solución, en suspensión o en ambas. En algunas realizaciones, cuando la composición se administra como una solución o suspensión, una primera parte del agente se encuentra presente en solución y una segunda parte del agente se encuentra presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa.

La suspensión acuosa de utilidad contiene, de forma opcional, uno o más polímeros como agentes de suspensión. Entre los polímeros de utilidad se incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, *por ejemplo*, hidroxipropil metil celulosa, y polímeros insolubles en agua tales como polímeros reticulados que contienen carboxilo. Las composiciones de utilidad comprenden opcionalmente un polímero mucoadhesivo, seleccionado por ejemplo entre carboximetil celulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

Las composiciones de utilidad incluyen opcionalmente agentes solubilizantes para colaborar en la solubilidad de un compuesto descrito en la presente patente. La expresión "agente solubilizante" por lo general incluye agentes que tienen como resultado la formación de una solución micelar o una solución real del agente. Los agentes solubilizantes incluyen determinados tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo polisorbato 80, y opcionalmente glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, *por ejemplo*, polietilenglicol 400, y éteres de glicol.

Las composiciones de utilidad incluyen opcionalmente uno o más agentes para ajustar el pH o agentes tampón de pH, lo que incluye ácidos tales como el ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidróximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se encuentran incluidos en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un rango aceptable.

Las composiciones de utilidad opcionalmente incluyen una o más sales en una cantidad requerida para situar la osmolaridad de la composición en un rango aceptable. Dichas sales incluyen aquellas que tienen cationes sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; entre las sales adecuadas se incluyen el cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Determinadas composiciones de utilidad incluyen opcionalmente uno o más agentes conservantes para inhibir la actividad microbiana. Entre los agentes conservantes adecuados se incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Algunas composiciones de utilidad incluyen opcionalmente uno o más tensioactivos para potenciar la estabilidad física o para otros propósitos. Entre los tensioactivos no iónicos adecuados se incluyen polioxietileno glicéridos de ácidos grasos y aceites vegetales, *por ejemplo*, aceite de castor hidrogenado polioxietileno (60); y polioxietileno alquil éteres y alquilfenil éteres, *por ejemplo*, octoxinol 10, octoxinol 40.

Determinadas composiciones de utilidad contienen opcionalmente uno o más agentes antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando sea necesario. Entre los agentes antioxidantes adecuados se incluyen, únicamente a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

5 En algunas realizaciones, las composiciones de suspensiones acuosas están envasadas en envases no reutilizables de una única dosis. En realizaciones alternativas, se utilizan envases para múltiples dosis reutilizables, en cuyo caso es habitual incluir un agente conservante.

10 En diversas realizaciones, se emplea cualquier sistema de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos o transportadores para sistemas de administración de fármacos hidrófobos. En diversas realizaciones, se emplean ciertos disolventes orgánicos tales como *N*-metilpirrolidona. En algunas realizaciones, los compuestos se administran utilizando un sistema de liberación controlada, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. En las realizaciones de la presente patente se emplean diversos materiales de liberación prolongada. En determinadas realizaciones, unas cápsulas de liberación controlada liberan los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. En algunas realizaciones, dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se emplean estrategias adicionales para la estabilización de las proteínas.

15 En determinadas realizaciones, las formulaciones o composiciones descritas en la presente patente se benefician de, y/o comprenden opcionalmente agentes antioxidantes, agentes quelantes de metal, compuestos que contienen tiol y otros agentes estabilizantes en general. Entre los ejemplos de tales agentes estabilizantes se incluyen, pero no se limitan a: (a) de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 2% en peso/volumen de glicerol, (b) de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1% en peso/volumen de metionina, (c) de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2% en peso/volumen de monotioglicerol, (d) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM de EDTA, (e) de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2% en peso/volumen de ácido ascórbico, (f) del 0,003% a aproximadamente el 0,02% peso/volumen de polisorbato 80, (g) del 0,001% a aproximadamente el 0,5% peso/volumen de polisorbato 20, (h) arginina; (i) heparina; (j) sulfato de dextrano; (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y cinc; o (n) combinaciones de los mismos.

Métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

20 En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en la presente patente se utilizan en la preparación o elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o condiciones que están mediadas por la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), o en las que la inhibición de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) mejora la enfermedad o condición. En algunas realizaciones, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o condiciones descritas en la presente patente en un sujeto en necesidad de un tratamiento de ese tipo, implica la administración a dicho sujeto de composiciones farmacéuticas que contengan al menos un compuesto descrito en la presente patente, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente efectivas a dicho sujeto.

35 En determinadas realizaciones, las composiciones que contienen el compuesto o los compuestos descritos en la presente patente, se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En determinadas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o condición, en una cantidad suficiente para curar, o al menos detener parcialmente, los síntomas de la enfermedad o condición. En algunas realizaciones, las cantidades efectivas para esta utilización dependerán de la gravedad y del desarrollo de la enfermedad o condición, la terapia previa, el estado de salud general del paciente, su peso y su respuesta a los fármacos, y el criterio del médico que realiza el tratamiento. En determinados casos, se considera adecuado que la persona que imparte los cuidados determine dichas cantidades terapéuticamente efectivas mediante experimentación rutinaria (lo que incluye, pero no se limita a, un ensayo clínico de dosis escalonadas).

40 En determinadas aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente patente se administran a un paciente susceptible a, o de alguna otra manera en riesgo de contraer una enfermedad, trastorno o condición en particular. En algunas realizaciones, la cantidad administrada se define como "cantidad o dosis profilácticamente efectiva". En determinadas realizaciones de este uso, las cantidades precisas del compuesto administradas, dependen del estado de salud del paciente, su peso y similares. En algunas realizaciones se considera adecuado que la persona al cuidado determine dichas cantidades profilácticamente efectivas mediante experimentación de rutina (*por ejemplo*, un ensayo clínico de dosis escalonadas). En determinadas realizaciones, cuando se utiliza en un paciente, las cantidades efectivas para esta utilización dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o condición, terapia previa, estado de salud del paciente y su respuesta a los fármacos, y del criterio del médico que realiza el tratamiento.

55 En determinados casos, la condición de un paciente no mejora o no mejora de manera significativa a continuación de la administración de un compuesto o composición descrito en la presente patente, y siguiendo el criterio del

médico, la administración de los compuestos se administra, de forma opcional, de manera crónica, es decir, durante un período de tiempo prolongado, lo que incluye a lo largo de la duración de la vida del paciente, para mejorar, o de otro modo controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente.

5 En determinados casos en donde el estado del paciente no mejora o no mejora de forma sustancial, siguiendo el criterio del médico, la administración de los compuestos se lleva a cabo opcionalmente de forma continua; como alternativa, la dosis del fármaco que está siendo administrada se reduce opcionalmente de manera temporal o se suspende temporalmente durante un determinado periodo de tiempo (es decir, un "periodo de descanso del fármaco"). En determinadas realizaciones, la longitud del periodo de descanso del fármaco varía entre 2 días y 1 año, incluyendo únicamente a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días, o 365 días. La reducción de la dosis durante un periodo de descanso del fármaco incluye una reducción de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100%, incluyendo, únicamente a modo de ejemplo, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, o aproximadamente el 100 %.

20 En determinadas realizaciones, una vez que se ha producido una mejora en la condición del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si fuera necesario. En algunas realizaciones, la dosis, por ejemplo, la dosis de mantenimiento, o la frecuencia de la administración, o ambas, se reducen, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserva la mejoría de la enfermedad, trastorno o condición. Sin embargo, en determinadas realizaciones, se proporciona a los pacientes opcionalmente un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier reaparición de los síntomas.

25 En determinadas realizaciones, la cantidad de un agente determinado que corresponde a una cantidad efectiva varía dependiendo de factores tales como el compuesto en particular, la enfermedad o condición, y de la gravedad de la misma, la identidad (*por ejemplo*, el peso) del sujeto o huésped en necesidad del tratamiento. En algunas realizaciones, la cantidad se determina, no obstante, de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, lo que incluye, *por ejemplo*, el agente específico que se administra, la vía de administración, la condición que está siendo tratada, y el sujeto o huésped que está siendo tratado. Sin embargo, en determinadas realizaciones las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos se encuentra en el rango de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5000 mg por día, en una realización específica de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.500 mg por día. En diversas realizaciones, la dosis deseada se presenta de manera conveniente en forma de una dosis única o como dosis divididas administradas simultáneamente (o a lo largo de un corto periodo de tiempo) o en intervalos adecuados, por ejemplo en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis al día.

35 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente patente se encuentran en forma de dosis unitaria adecuada para la administración única de dosificaciones precisas. En algunos casos, en la forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas de uno o más compuestos. En determinadas realizaciones, la dosificación unitaria se encuentra en forma de un envase que contiene cantidades discretas de la formulación. Son ejemplos no limitantes comprimidos o cápsulas envasadas, y polvos en viales o ampollas. En algunas realizaciones, las composiciones en suspensión acuosa están envasadas en envases de una única dosis no reutilizables. En realizaciones alternativas, se utilizan envases de múltiples dosis reutilizables, en cuyo caso es habitual incluir un agente conservante en la composición. Únicamente a modo de ejemplo, en algunas realizaciones, las formulaciones para inyecciones por vía parenteral se presentan en forma de dosis unitaria, lo que incluye, pero no se limita a, ampollas, o en envases de múltiples dosis, con la adición de un agente conservante.

50 En determinadas realizaciones, las dosis diarias adecuadas para los compuestos descritos en la presente patente son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5 mg/por kg de peso corporal. En algunas realizaciones, una dosificación diaria indicada para los sujetos más grandes, incluyendo, pero sin limitarse a, los seres humanos, se encuentra en un rango de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, convenientemente administrados en dosis divididas, lo que incluye, pero no se limita a, hasta cuatro veces por día, o bien en una forma de liberación prolongada. En determinadas realizaciones, las formas de dosificación unitaria para la administración por vía oral comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Los rangos mencionados son simplemente sugerencias, ya que la cantidad de variables en lo que respecta a un régimen de tratamiento de un individuo es amplia, y no son infrecuentes las desviaciones considerables de estos valores recomendados. En determinadas realizaciones, las dosificaciones se modifican dependiendo de una cantidad de variables, que no se limitan a la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o condición a ser tratada, el modo de administración, los requerimientos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o condición que está siendo tratada, y el criterio del médico.

En determinadas realizaciones, la toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales experimentales, lo que incluye, pero no se limita a, la determinación de LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población), y el ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva para el 50% de la población). La relación de la dosis entre los efectos tóxicos y los efectos terapéuticos es el índice terapéutico, y puede expresarse como una relación entre el LD₅₀ y el ED₅₀. En determinadas realizaciones, se prefieren los compuestos que muestran elevados índices terapéuticos. En algunas realizaciones, los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivos celulares y de estudios en animales se utilizan para formular un rango de dosificación para su uso en humanos. En realizaciones específicas, la dosificación de dichos compuestos se encuentra dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen el ED₅₀ con una mínima toxicidad. En determinadas realizaciones, la dosificación varía dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada.

Tratamientos de combinación

En determinados casos, es adecuado administrar al menos un compuesto descrito en la presente patente en combinación con otro agente terapéutico. Únicamente a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos de la presente patente es la inflamación, entonces, en algunas realizaciones, es adecuado administrar un agente antiinflamatorio en combinación con el agente terapéutico inicial. En algunas realizaciones, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente patente es potenciada mediante la administración de un adyuvante (*es decir*, en algunas realizaciones, el adyuvante en sí mismo presenta un efecto terapéutico beneficioso mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se ve potenciado). En determinadas realizaciones, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa mediante la administración de uno de los compuestos descritos en la presente patente, con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que además presenta un beneficio terapéutico. En algunas realizaciones, independientemente de la enfermedad, trastorno o condición que está siendo tratado, el beneficio global experimentado por el paciente como resultado de un tratamiento de combinación es aditivo o sinérgico.

En determinadas realizaciones, las dosificaciones terapéuticamente efectivas varían cuando los fármacos se utilizan en tratamientos de combinación. En algunas realizaciones, las dosificaciones terapéuticamente efectivas de fármacos y de otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación, se determina de cualquier forma adecuada, por ejemplo, a través del uso de una dosificación metronómica, es decir, proporcionando dosis más frecuentes e inferiores a efectos de minimizar los efectos tóxicos secundarios. En algunas realizaciones, el régimen de tratamiento de combinación descrito en la presente patente abarca regímenes de tratamiento en los que la administración de un inhibidor de PARP descrito en la presente patente se inicia antes de, durante o después del tratamiento con el segundo agente descrito anteriormente, y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de la terminación del tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamientos en los que un inhibidor de PARP descrito en la presente patente y el segundo agente que se está utilizando en combinación, se administran simultáneamente o en momentos diferentes y/o en intervalos decrecientes o crecientes durante el período de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que se inician y se detienen en momentos diversos para contribuir con la gestión de la clínica del paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un inhibidor de PARP descrito en la presente patente en el tratamiento de combinación se administra semanalmente al inicio del tratamiento, disminuyendo a una frecuencia de cada dos semanas, y disminuyéndose más aún como resulte adecuado.

En determinadas realizaciones, se proporcionan en la presente composiciones y métodos para la terapia de combinación. De acuerdo con un aspecto, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente patente se utilizan en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por PARP o una enfermedad o condición que mejora mediante la inhibición de la PARP. De acuerdo con determinados aspectos, las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente patente se utilizan para tratar la enfermedad vascular; el shock séptico; la lesión isquémica; lesión por reperfusión; neurotoxicidad; shock hemorrágico; enfermedades inflamatorias; esclerosis múltiple; efectos secundarios de la diabetes; y tratamiento agudo de citotoxicidad después de una cirugía cardiovascular. En un aspecto determinado, las composiciones farmacéuticas reveladas en la presente patente se utilizan en combinación, bien simultáneamente o bien secuencialmente, con radiación ionizante o con uno o más agentes quimioterapéuticos.

En determinadas realizaciones, las terapias de combinación descritas en la presente patente se utilizan como parte de un régimen de tratamiento específico, destinado a proporcionar un efecto beneficioso a partir de la acción conjunta de un inhibidor de PARP descrito en la presente patente y un tratamiento concurrente. Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la condición o condiciones para las que se busca obtener un alivio, se modifica opcionalmente de acuerdo con una variedad de factores.

En determinadas terapias de combinación descritas en la presente patente, las dosificaciones de los compuestos administrados conjuntamente varían dependiendo del tipo de fármaco empleado conjuntamente, del fármaco específico utilizado, de la enfermedad o condición que está siendo tratada, y así sucesivamente. En algunas

realizaciones, cuando se administra conjuntamente con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en la presente patente se administra bien simultáneamente con el agente o agentes biológicamente activos, o bien secuencialmente. En determinados aspectos, en donde los agentes se administran secuencialmente, el médico encargado de la atención decidirá sobre la secuencia adecuada de administración de la proteína en combinación con el agente o agentes biológicamente activos.

En diversas realizaciones, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en la presente patente) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. En determinados casos, la administración es simultánea y los múltiples agentes terapéuticos, opcionalmente, se proporcionan en una forma única, unificada, o en múltiples formas (únicamente a modo de ejemplo, ya sea como una píldora individual o como dos píldoras independientes). En algunas realizaciones, uno de los agentes terapéuticos se proporciona en múltiples dosis, o ambas se administran como dosis múltiples. En algunos casos, la administración no es simultánea y los tiempos entre las múltiples dosis varían, a modo de ejemplo no limitativo, desde más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los métodos, composiciones y formulaciones de la combinación, no han de ser limitados al uso de únicamente dos agentes; también se prevé la utilización de múltiples combinaciones terapéuticas.

En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en la presente patente se utilizan en combinación con procedimientos que proporcionan un beneficio adicional o sinérgico al paciente. Únicamente a modo de ejemplo, se espera que los pacientes encuentren un beneficio terapéutico y/o profiláctico en los métodos descritos en la presente patente, en donde la composición farmacéutica de un compuesto revelado en la presente patente y/o sus combinaciones con otros agentes terapéuticos, se combinan con ensayos genéticos para determinar si dicho individuo es un portador de un gen mutante que se sabe está correlacionado con determinadas enfermedades o condiciones.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en la presente patente y las terapias de combinación se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o condición. En determinadas realizaciones, los tiempos de administración de la composición que contiene un compuesto, varían. Por lo tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos se utilizan como un agente profiláctico y se administran de manera continua a sujetos con naturaleza propensa a desarrollar condiciones o enfermedades, para prevenir la aparición de la enfermedad o condición. En algunas realizaciones, los compuestos y las composiciones se administran a un sujeto durante, o lo más pronto posible después de la aparición de los síntomas. En determinadas realizaciones, la administración de los compuestos se inicia dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, dentro de las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas, o dentro de las 3 horas tras la aparición de los síntomas. La administración inicial se realiza mediante cualquier vía que resulte práctica, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección de un bolo, infusión durante 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, un parche transdérmico, administración bucal, y similar, o una combinación de las mismas. En algunas formas de realización se administra un compuesto tan pronto como sea practicable después de que se detecte o se sospeche que se ha producido la aparición de una enfermedad o condición, y durante el periodo de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. En determinadas formas de realización, la duración del tratamiento varía para cada sujeto, y la duración se determina utilizando cualquier criterio. En ejemplos de realización, se administra un compuesto o una formulación que contienen el compuesto durante al menos 2 semanas, durante aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años, o durante aproximadamente 1 año a aproximadamente 3 años.

Otras terapias de combinación

En determinadas realizaciones descritas en la presente patente, los métodos para el tratamiento de condiciones o enfermedades mediadas por la PARP, tales como trastornos proliferativos, incluyendo el cáncer, incluyen administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas, o medicamentos descritos en la presente patente en combinación con al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no pegilada), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluoruracilo, gemtuzumab, metrotexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina, y clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno, o análogos de hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como, por ejemplo, interferón alfa, mostazas nitrogenadas tales como busulfano o melfalano o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de tirosina quinasa tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por dicha terapia, incluyendo alopurinol, filgrastim, granisetrona/ondansetrón/palonosetrón y dronabinol.

Kits/Artículos de fabricación

Para su utilización en las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente patente, se describen también kits y artículos de fabricación en la presente memoria. En diversas realizaciones, dichos kits comprenden un transportador, paquete, o envase, o un recipiente que se encuentra dividido en compartimentos para recibir uno o más envases tales como viales, tubos, y similares, donde cada uno de los envases comprende uno de los elementos individuales

a ser utilizados en un método descrito en la presente patente. Entre los envases adecuados se incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringuillas, y tubos de ensayo. En algunos modos de realización, los envases están formados de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

5 En algunas realizaciones, los artículos de fabricación proporcionados en la presente patente contienen material de envasado. Entre los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos se incluyen, pero si limitarse a, envases tipo blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringuillas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento previstos.

10 En algunas realizaciones, el envase o envases descritos en la presente patente comprenden uno o más compuestos descritos en la presente memoria, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente revelado en la presente patente. El envase o envases presentan, opcionalmente, un orificio de acceso estéril (por ejemplo, en algunas realizaciones el envase es una bolsa para solución intravenosa o un vial que tiene un tapón que puede ser perforado mediante una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción identificadora o una etiqueta o instrucciones que se relacionan con su utilización en los métodos descritos en la presente patente.

15 En algunas realizaciones, un kit comprenderá uno o más envases adicionales, cada uno de ellos con uno o varios materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos), deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, para el uso de un compuesto descrito en la presente patente. Entre los ejemplos no limitativos de dichos materiales se incluyen, pero sin limitarse a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringuillas; transportador, paquete, envase, vial y/o etiquetas para los tubos que detallan los contenidos y/o las instrucciones para su utilización, y prospectos con instrucciones para su uso. Opcionalmente se incluye un conjunto de instrucciones.

20 En determinadas realizaciones, una etiqueta se encuentra sobre el envase o está asociada con el envase. En algunas realizaciones, una etiqueta se encuentra sobre el envase cuando se encuentran dispuestas letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta, moldeados o grabados en el propio envase; una etiqueta se encuentra asociada con el envase cuando está presente dentro de un receptáculo o transportador que también sujeta el envase, por ejemplo, en forma de un prospecto. En determinadas realizaciones, una etiqueta indica que los contenidos han de ser utilizados para una aplicación terapéutica específica. En algunas realizaciones, la etiqueta indica directrices para el uso de los contenidos, tales como en los métodos descritos en la presente patente.

25 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en la presente patente. En algunas realizaciones, el paquete contiene una lámina de metal o de material plástico, tal como un envase tipo blíster. El paquete o dispositivo dispensador está opcionalmente acompañado de instrucciones para su administración. En algunas realizaciones, el paquete o dispensador está acompañado de un aviso asociado con el envase en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, dicho aviso que refleja la aprobación emitida por dicha agencia de la forma del fármaco para su administración en humanos o para su administración en veterinaria. En algunas realizaciones, dicho aviso consiste, por ejemplo, en el etiquetado de la aprobación emitida por la FDA (del inglés Food and Drug Administration), Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos para fármacos de prescripción, o el prospecto aprobado. En algunas realizaciones, las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en la presente patente están formuladas en un transportador farmacéutico compatible y han sido colocadas en un envase adecuado etiquetado para el tratamiento de una condición indicada.

Ejemplos

Ejemplo 1

45 Ejemplo 1a: Composición parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral apropiada para su administración mediante inyección, 100 mg de una sal hidrosoluble de un compuesto descrito en la presente patente se disuelven en DMSO y a continuación se mezclan con 10 ml de solución salina estéril al 0,9%. La mezcla se incorpora en una forma de una unidad de dosificación adecuada para su administración mediante inyección.

50 Ejemplo 1b: Composición oral

Para preparar una composición farmacéutica para su administración por vía oral, se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente patente con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en forma de una unidad de dosificación oral, tal como una cápsula de gelatina dura, que es apropiada para la administración por vía oral.

Ejemplo 1c: Composición sublingual (pastillas para chupar duras)

Para preparar una composición farmacéutica para su administración bucal, tal como una pastilla dura para chupar, se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente patente, con 420 mg de azúcar en polvo mezclado con 1,6 mL de jarabe de maíz ligero, 2,4 mL de agua destilada, y 0,42 mL de extracto de menta. La mezcla se liga suavemente y se vierte en un molde para formar una pastilla adecuada para la administración bucal.

Ejemplo 1d: Composición para inhalación

Para preparar una composición farmacéutica para su administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto descrito en la presente patente con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9%. La mezcla se incorpora en una unidad de administración de inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuada para una administración mediante inhalación.

Ejemplo 1e: Composición en gel rectal

Para preparar una composición farmacéutica para su administración por vía rectal, se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente patente con 2,5 g de metilcelulosa (1500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 mL de agua purificada. La mezcla en gel resultante se incorpora a continuación en unidades de administración rectal, tales como jeringuillas, que son adecuadas para una administración por vía rectal.

Ejemplo 1f: Composición tópica en gel

Para preparar una composición farmacéutica tópica en gel, se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente patente con 1,75 g de hidroxipropil celulosa, 10 mL de propilenglicol, 10 mL de miristato de isopropilo y 100 mL de alcohol purificado USP. La mezcla en gel resultante se incorpora a continuación en envases, tales como tubos, que son adecuados para una administración por vía tópica.

Ejemplo 1g: Composición en solución oftálmica

Para preparar una composición farmacéutica en forma de solución de oftálmica, se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente patente con 0,9 g de NaCl en 100 mL de agua purificada, y se filtra utilizando un filtro de 0,2 micrones. La solución isotónica resultante se incorpora luego en unidades de administración oftálmicas, tales como envases de gotas oftálmicas, que son adecuadas para administración por vía oftálmica.

Ejemplo 2

8,9-Difenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona Ejemplo 2A4-Nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona

Una suspensión de borohidruro de sodio (0,757 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (120 mL) se enfrió a 0°C. A continuación se añadió una solución de 4-nitrobenzofuran-1,3-diona (6,18 g, 32 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) gota a gota a la suspensión. Después de la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a esta temperatura durante 3 horas. La reacción se extinguió con ácido clorhídrico 3N (hasta un pH = 1). Se añadió agua (40 mL) a la mezcla y se agitó durante 1 hora. El tetrahidrofurano se eliminó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre agua (150 mL) y acetato de etilo (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 20:1 a 2:1) para obtener 4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (4,2 g, rendimiento del 73%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 180(M+1)⁺. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 5.77 (s, 3H), 7.32-7.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.81-7.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

Ejemplo 2B

4-Aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona

Una suspensión de 4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,0 g, 5,58 mmol) y Pd/C al 10% (0,1 g) en acetato de etilo (30 45 mL) se purgó en 1 atm de hidrógeno y se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para obtener 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (0,8 g, rendimiento del 96%) en forma de un sólido de color hueso. MS (ESI) m/z: 150(M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (s, br 1H), 5.19 (s, 3H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H).

Ejemplo 2C

4-oxo-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 4-oxo-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

5 Una mezcla de 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (0,4 g, 2,68 mmol) y benzaldehído (0,72 g, 6,7 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (248 mg, 10,72 mmol) en metanol (20 mL)]. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1N hasta pH = 6, a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 10 4-oxo-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (256 mg, rendimiento del 27%) y 4-oxo-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (140 mg, rendimiento del 14%) en forma de un sólido de color amarillo claro. 4-oxo-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo: MS (ESI) m/z: 358(M+1)⁺. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 3.86 (s, 3H), 3.95-3.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.81-4.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.89 (s, br 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.11-7.21 (m, 8H), 7.34-7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

Ejemplo 2D

8,9-Difenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

20 Una mezcla de 4-oxo-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (100 mg, mmol) en monohidrato de hidrazina (25 mL) se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 20:1 a 8:1) para obtener 8,9-difenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (15,6 mg, rendimiento del 16%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 340(M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.22-4.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.66-4.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 3H), 7.16-7.26 (m, 8H), 7.57-7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74-7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H).

Ejemplo 3

8,9-bis(4-(metilamino)metil)fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 3A

30 2,3-bis(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

35 Una mezcla de 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (298 mg, 2 mmol) y 4-(dietoximetil)benzaldehído (1,04 g, 5 mmol) en propionato de etilo (15 mL), se enfrió hasta 0 °C. Se añadió a continuación una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (184 mg, 8 mmol) en metanol (15 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para obtener 2,3-bis(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (240 mg juntos, rendimiento 21%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 562 (M + 1)⁺ (2,3-bis(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo); 576 (M+1)⁺ (2,3-bis(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo).

Ejemplo 3B

8,9-Bis(4-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

45 Una mezcla de 2,3-bis(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (240 mg, 0,43 mmol) en monohidrato de hidrazina (5 mL) y metanol (5 mL), se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener 8,9-bis(4-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (120 mg, rendimiento 52%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 544 (M+1)⁺. MS (ESI) m/e 381 [M+1]⁺.

50

Ejemplo 3C

4,4'-(3-Oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8,9-diil)dibenzaldehído

Una mezcla de 8,9-bis(4-(dietoximetil)fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (120 mg, 0,22 mmol) en ácido clorhídrico 3N (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se neutralizó (basificó) con carbonato de potasio hasta un pH = 8. La suspensión resultante se filtró para obtener 4,4'-(3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8,9-diil)dibenzaldehído (80 mg, rendimiento 97%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 396 (M+1)⁺.

Ejemplo 3D

8,9-Bis(4-((metilamino)metil)fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 4,4'-(3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8,9-diil)dibenzaldehído (80 mg, 0,21 mmol) y una solución de alcohol de metilamina al 27% (94 mg, 0,82 mmol) en metanol (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se enfrió a continuación a 0 °C. Se añadió borhidruro de sodio (24 mg, 0,64 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró para obtener 8,9-bis(4-((metilamino)metil)fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (29,5 mg, rendimiento del 33%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.20(d, J = 8.8Hz,6H), 3.52-3.53 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 4.31-4.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.76-4.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.06-7.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.12-7.17 (m, 5H), 7.35-7.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.49-7.57 (t, J = 10.0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 426(M+1)⁺.

Ejemplo 4

8,9-Di(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 4A

4-oxo-2,3-di(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 4-oxo-2,3-di(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (149 mg, 1 mmol) y nicotinaldehído (268 mg, 2,5 mmol) en propionato de etilo (10 mL) se enfrió hasta 0°C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (93 mg, 4 mmol) en metanol (3 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se extinguió con agua (5 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 4-oxo-2,3-di(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (60 mg, rendimiento del 17%) y 4-oxo-2,3-di(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (4 mg, rendimiento del 1%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 360(M+1)⁺ 4-oxo-2,3-di(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo, 374 (M+1)⁺ 4-oxo-2,3-di(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo).

Ejemplo 4B

8,9-Di(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 4-oxo-2,3-di(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 4-oxo-2,3-di(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (60 mg, 0,17 mmol) en monohidrato de hidrazina (7 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó en vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8,9-di(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (15 mg, rendimiento 68%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 4.46-4.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.90-4.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.32-7.34 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.40-7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59-7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40-8.40 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.44-8.45 (d, J = 5.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 342(M+1)⁺.

Ejemplo 5

8,9-Di(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 5A

4-oxo-2,3-di(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 4-oxo-2,3-di(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

5 Una mezcla de 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (298 mg, 2 mmol) y nicotinaldehído (535 mg, 5 mmol) en propionato de etilo (15 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadió a continuación una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (184 mg, 8 mmol) en metanol (15 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto
10 crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para obtener 4-oxo-2,3-di(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 4-oxo-2,3-di(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (480 mg juntos, rendimiento del 67%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 360 (M+1)⁺ (4-oxo-2,3-di(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo); 374 (M+1)⁺ (4-oxo-2,3-di(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo).

Ejemplo 5B

15 8,9-Di(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 4-oxo-2,3-di(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 4-oxo-2,3-di(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (480 mg, 1,34 mmol) en monohidrato de hidrazina (20 mL) y metanol (5 mL), se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se filtró para obtener 8,9-di(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (320 mg, rendimiento del 68%) en
20 forma de un sólido de color amarillo claro. ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 4.51-4.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.89-4.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.79-7.81 (m, 1H), 8.32-8.34 (m, 2H), 8.41-8.43 (m, 1H), 8.45-8.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 342(M+1)⁺.

Ejemplo 6

25 8,9-Di(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 6A

4-oxo-2,3-di(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 4-oxo-2,3-di(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

30 Una mezcla de 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (149 mg, 1 mmol) y nicotinaldehído (268 mg, 2,5 mmol) en propionato de etilo (10 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (93 mg, 4 mmol) en metanol (3 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se extinguió con agua (5 ml) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto
35 crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 4-oxo-2,3-di(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (72 mg, rendimiento 20%) y 4-oxo-2,3-di(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (14 mg, rendimiento 3%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 360 (M+1)⁺ (4-oxo-2,3-di(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo); 374 (M+1)⁺ (4-oxo-2,3-di(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo).

40 Ejemplo 6B

8,9-Di(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 4-oxo-2,3-di(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 4-oxo-2,3-di(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (68 mg, 0,19 mmol) en monohidrato de hidrazina (7 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó en
45 vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8,9-di(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (24 mg, rendimiento 37%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 5.42-5.43(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.56-5.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.30-7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.68-7.70 (m, 2H), 7.78-7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.87-7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11-8.16 (m, 2H), 8.66-8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.74-8.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 342(M+1)⁺.

50

Ejemplo 7

9-Isopropil-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 7A

(E)-4-(Bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

- 5 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (600 mg, 4 mmol), benzaldehído (427 mg, 4 mmol) se añadieron a metanol (20 mL) y se agitaron bajo reflujo durante la noche, a continuación la mezcla se evaporó bajo presión reducida y el residuo se secó en vacío. Se obtuvieron 600 mg de producto crudo (E)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona que se utilizaron para la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

Ejemplo 7B

3-isopropil-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

- 10 Se añadió 4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (237 mg, 1 mmol), isobutiraldehído (216 mg, 3 mmol), metanolato de sodio (162 mg, 3 mmol) y propionato de etilo (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 20:1 a 5:1). Se obtuvieron 35 mg de metil-3-isopropil-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato sólido. (rendimiento: 11%). LC-MS (ESI) m/z: 308 (M+1)⁺.
- 15

Ejemplo 7C

9-Isopropil-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 20 Se añadió 3-isopropil-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (35 mg, 1 mmol) y monohidrato de hidrazina (20 mL) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró, se purificó con HPLC preparativa. Se obtuvieron 7 mg de 9-isopropil-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona sólida (rendimiento: 15%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 0.82-0.8 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.15-1.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.89-1.93 (m, 1H), 2.71-2.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 7.11-7.26 (m, 7H), 7.51-7.54 (m, 2H), 12.11 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 306 (M+1)⁺.

Ejemplo 8

- 25 9-(4-((Metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y 9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 8A

1-(4-(Dietoximetil)fenil)-*N*-metilmetanamina

- 30 Una mezcla de 4-(dietoximetil)benzaldehído (1,04 g, 5 mmol) y metilamina (solución al 27-32% en metanol, 2,3 g, 20 mmol) en metanol (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C, se añadió borhidruro de sodio (0,284 g, 7,5 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se dividió en agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener 1-(4-(dietoximetil)fenil)-*N*-metilmetanamina cruda (1,1 g) en forma de un aceite de color amarillo claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: 224 (M+1)⁺.
- 35

Ejemplo 8B

4-(dietoximetil)bencil(metil)carbamato de bencilo

- 40 A una solución agitada de 1-(4-(dietoximetil)fenil)-*N*-metilmetanamina (1,1 g, 4,9 mmol) y trietilamina (0,75 g, 7,35 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se añadió carbonocloridato de bencilo (1,0 g, 5,88 mmol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con agua (50 mL x 3), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 100:1 a 20:1) para obtener 4-(dietoximetil)bencil(metil)carbamato de bencilo (1,0 g, rendimiento del 57% para dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.82 (s, br 1H), 5.19 (s, 3H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 358(M+1)⁺.
- 45

Ejemplo 8C

4-formilbencil(metil)carbamato de bencilo

La mezcla de 4-(dietoximetil)bencil(metil)carbamato de bencilo (1,0 g, 2,8 mmol) en ácido clorhídrico 3N (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se neutralizó con carbonato de potasio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4), la fase orgánica se lavó con agua y bicarbonato de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 4-formilbencil(metil)carbamato de bencilo (730 mg, 92%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.94 (d, 3H), 4.572 (d, 2H), 5.18 (d, 2H), 7.32-7.39 (m, 7H), 7.84 (m, 2H), 10.00(s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 284 (M+1)⁺.

Ejemplo 8D

10 3-(4-(((benciloxicarbonil)(metil)amino)metil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-formilbencil(metil)carbamato de bencilo (566 mg, 2 mmol) y 4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1-ona (474 mg, 2 mmol) en propionato de etilo (15 mL) se enfrió a 0°C. se añadió a continuación una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (184 mg, 8 mmol) en metanol (15 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para obtener una mezcla de 3-(4-(((benciloxicarbonil)(metil)amino)metil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 3-(4-(((benciloxicarbonil)(metil)amino)metil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (220 mg, rendimiento 20%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 535 (M+1)⁺ y 549 (M+1)⁺.

Ejemplo 8E

(4-(3-oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-9-il)bencil)carbamato de metilbencilo

Una mezcla de 3-(4-(((benciloxicarbonil)(metil)amino)metil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (220 mg, 0,94 mmol) en monohidrato de hidrazina (50 mL) y metanol (5 mL), se agitó a 40 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 3:1) para obtener (4-(3-oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-9-il)bencil)carbamato de bencilmetilo (80 mg, rendimiento 16%). LC-MS (ESI) m/z: 517(M+1)⁺.

30 Ejemplo 8F

9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona y 9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de (4-(3-oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-9-il)bencil)carbamato de bencilmetilo (80 mg, 0,26 mmol), Pd/C al 10% (20 mg) de metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de la mezcla a continuación se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 3 mg de 9-(4-((metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona y 6 mg de 9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona, rendimiento 9%. Para 9-(4-((metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2.50 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 5H), 7.27-7.28 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (t, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 383(M+1)⁺. Para 9-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2.31(s, 6H), 3.57 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 6H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64 (t, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 397(M+1)⁺.

Ejemplo 9

45 9-(3-((Metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 9A

3-(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (474 mg, 2 mmol) y 4-(dietoximetil)benzaldehído (418 mg, 2 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió a continuación metóxido de sodio en solución de metanol [sodio (148 mg, 8 mmol) en metanol (2 mL)] gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 50:1 a 5:1) para obtener 3-(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (230 mg, rendimiento 25%) en forma de un sólido de color amarillo.

10 Ejemplo 9B

9-(3-(Dietollimetil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

3-(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 0,65 mmol) en monohidrato de hidrazina (20 mL) se agitó a 45 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró para obtener 9-(3-(dietoximetil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (95 mg, rendimiento 33%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 1.04-1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 3.27-3.31 (q, 4H), 4.34-4.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14-7.24 (m, 7H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.37-7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56-7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 12.15 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 442 (M+1)⁺.

Ejemplo 9C

3-(3-Oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)benzaldehído

20 Se agitó una mezcla de 9-(3-(dietoximetil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (90 mg, 0,20 mmol) en ácido clorhídrico 3N (12 mL) a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, la mezcla se ajustó a un pH = 8 con carbonato de potasio. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo para obtener 3-(3-oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)benzaldehído (66 mg, rendimiento 88%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) *m/z*: 368 (M+1)⁺.

25 Ejemplo 9D

9-(3-((Metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

30 Se agitó una mezcla de 3-(3-oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)benzaldehído (66 mg, 0,18 mmol) y solución de alcohol de metilamina al 27% (83 mg, 0,72 mmol) en metanol (15 mL), a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a continuación a 0 °C, y se añadió borohidruro de sodio (11 mg, 0,27 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(3-((metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (34 mg, rendimiento del 49%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD-*d*4) δ: 2.55 (s, 3H), 4.04-4.13 (q, 2H), 4.36-4.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.74-4.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 6H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.56-7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62-7.66 (t, *J* = 8 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 383(M+1)⁺.

Ejemplo 10

8-(4-((Metilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona Ejemplo 10A

(*E*)-4-(4-(dietoximetil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

40 Se añadió 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (600 mg, 4 mmol), 4-(etoxi(metoxi)metil)benzaldehído (1,6 g, 8 mmol) y 1 g de sulfato de magnesio en 40 mL de diclorometano, y se agitó a reflujo durante la noche, a continuación la mezcla se evaporó bajo presión reducida y el residuo se secó en vacío para obtener 600 mg del producto crudo (*E*)-4-(4-(dietoximetil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 10B

45 2-(4-(dimetoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo

Se añadió (*E*)-4-(4-(dietoximetil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (600 mg, 1 mmol), benzaldehído (616 mg, 3 mmol), metanolato de sodio (414 mg, 7,6 mmol) y propionato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. La mezcla resultante se evaporó a continuación bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 5:1) para obtener 120 mg de 2-(4-(dimetoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo sólido (rendimiento: 22 %). LC-MS (ESI) m/z: 432 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 10C

8-(4-(Dimetoximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

10 A 2-(4-(dimetoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (120 mg, 0,28 mmol) se añadió monohidrato de hidrazina (20 mL) y la mezcla se agitó bajo 40 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta quedarse en 10 ml y a continuación se filtró, se obtuvo 89 mg de 8-(4-(dimetoximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona sólida (rendimiento: 78%). LC-MS (ESI) m/z: 414 (M+1)⁺.

Ejemplo 10D

4-(3-Oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído

15 A 8-(4-(dimetoximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (89 mg, 0,22 mmol) se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico (3 mol/L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta quedarse en 10 ml y a continuación se filtró, se obtuvo 59 mg de sólido de 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído; rendimiento: 73%. LC-MS (ESI) m/z: 368 (M+1)⁺.

Ejemplo 10 E

20 8-(4-((Metilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

A 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (59 mg, 0,16 mmol) se añadió metanamina (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadieron 30 mg de borohidruro de sodio y se agitó durante otras 2 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 11,5 mg de 8-(4-((metilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (rendimiento: 19%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2.66 (s, 3H), 4.33-4.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.83-4.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 4H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 383 (M+1)⁺.

Ejemplo 11

8,9-Bis(3-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

30 Ejemplo 11A

2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

35 Una mezcla de 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (298 mg, 2 mmol) y 3-(dietoximetil)benzaldehído (0,83 g, 4 mmol) en propionato de etilo (15 mL) se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (184 mg, 8 mmol) en metanol (15 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se disolvió en agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para obtener una mezcla de 2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (370 mg; rendimiento 33%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 562 (M+1)⁺ y 576 (M+1)⁺.

Ejemplo 11B

8,9-Bis(3-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

45 Se agitó una mezcla de 2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (370 mg, 0,59 mmol) en monohidrato

de hidrazina (5 mL) y metanol (5 mL) a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener 8,9-bis(3-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (250 mg, rendimiento del 77%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) *m/z*: 544 (M+1)⁺.

Ejemplo 11C

5 3,3'-(3-Oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diil)dibenzaldehído

Una mezcla de 8,9-bis(3-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (120 mg, 0,46 mmol) en ácido clorhídrico 3N (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se ajustó a continuación a un pH = 8 con carbonato de potasio. La suspensión resultante se filtró para obtener 3,3'-(3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diil)dibenzaldehído (160 mg, rendimiento del 88%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) *m/z*: 96 (M+1)⁺.

Ejemplo 11D

8,9-Bis(3-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3,3'-(3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diil)dibenzaldehído (100 mg, 0,25 mmol) y una solución de alcohol de metilamina al 7% (122 mg, 1,07 mmol) en metanol (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se enfrió a continuación a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (31 mg, 1,00 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró para obtener 8,9-bis(3-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (20 mg, rendimiento del 19%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2.62-2.63 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 4.12-4.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 4H), 4.42-4.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.84-4.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 6H), 7.52 (s, 1H), 7.57-7.60 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.65-7.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 426(M+1)⁺.

Ejemplo 12

9-(4-(Hidroximetil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 12A

25 3-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 3-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (474 mg, 2 mmol) y 4-(dietoximetil)benzalaldehído (0,40 g; 2,4 mmol) en propionato de etilo (15 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió a continuación una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (184 mg, 8 mmol) en metanol (15 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para obtener 3-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 3-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (430 mg, rendimiento: 47%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) *m/z*: 460 (M+1)⁺ y 474 (M+1)⁺.

Ejemplo 12B

9-(4-(Dietoximetil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 3-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (430 mg, 0,94 mmol) en monohidrato de hidrazina (10 mL) y metanol (5 mL) se agitó a 40 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener 9-(4-(dietoximetil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (270 mg, rendimiento: 65%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) *m/z*: 442 (M+1)⁺.

Ejemplo 12C

45 4-(3-Oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)benzalaldehído

Una mezcla de 9-(4-(dietoximetil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (270 mg, 0,61 mmol) en ácido clorhídrico 3N (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se ajustó a continuación a un pH = 8 con carbonato de potasio. La suspensión resultante se filtró para obtener 4-(3-oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)benzaldehído (140 mg, rendimiento: 69%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 12D

9-(4-(Hidroximetil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 4-(3-oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)benzaldehído (140 mg, 0,42 mmol) y una solución de alcohol de metilamina al 27% (194 mg, 1,69 mmol) en metanol (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (48 mg, 1,26 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. TLC (éter de petróleo / acetato de etilo = 2:1) muestra que la reacción se completó. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró para obtener 9-(4-(hidroximetil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (20 mg, rendimiento: 13%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 4.33-4.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.74-4.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18-7.24 (m, 6H), 7.27-7.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.54-7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62-7.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 370(M+1)⁺.

Ejemplo 13

9-(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y 8,9-bis(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 13A

4-isobutirilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido isobutírico (6,608 g, 75 mmol) en diclorometano anhidro (130 mL) se añadió trietilamina (8,33 g, 82,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (10,125 g, 75 mmol), seguido de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (14,25 g, 75 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se enfrió a continuación a 0 °C, el compuesto 1 (13,97 g, 75 mmol) se añadió en partes. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (150 mL x 2), ácido cítrico al 10% (150 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 4-isobutirilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (15 g, rendimiento: 78%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 257 (M+1)⁺.

Ejemplo 13B

2-Metil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona

A una mezcla agitada de 4-isobutirilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (6,8 g, 26,5 mmol) en metanol (15 mL) se añadió clorhidrato/metanol (30 mL, 3M) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para obtener 2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona (5,5 g, rendimiento: 100%) en forma de un sólido de color hueso. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.82 (brs, 1H), 5.19 (s, 3H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 157(M+1)⁺.

Ejemplo 13C

3-(4-Isobutirilpiperazin-1-carbonil)benzaldehído

A una solución de ácido 3-formilbenzoico (750 mg, 5 mmol) en diclorometano anhidro (15 mL) se añadió trietilamina (1,263 g, 12,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,743 g, 5,5 mmol), seguido de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,05 g, 5,5 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se enfrió a continuación a 0 °C y se añadió 2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona (1,06 g, 5,5 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 mL x 2), ácido cítrico al 10% (50 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)benzaldehído (1,44 g, rendimiento: 95%) en forma de una goma. LC-MS (ESI) *m/z*: 289 (M+1)⁺.

Ejemplo 13D

3-(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

5 Una mezcla de 3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)benzaldehído (288 mg, 1 mmol) y 4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (237 mg, 1 mmol) en propionato de etilo (7,5 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (92 mg, 4 mmol) en metanol (7,5 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener 3-(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (110 mg, rendimiento del 20%) y 2,3-bis(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (90 mg, rendimiento del 12%) en forma de sólidos de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 540 (M+1)⁺ y 722 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 13E

9-(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

20 Una mezcla de 3-(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (110 mg, 0,20 mmol) en monohidrato de hidrazina (5 mL) y metanol (2 mL), se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (12 mg, rendimiento: 11%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 0.96-0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.68-2.95 (m, 2H), 3.28-3.55 (m, 7H), 4.19-4.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.54-4.57 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.03-7.20 (m, 10H), 7.40-7.50 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 522(M+1)⁺.

25 Ejemplo 13F

8,9-Bis(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-5 3(7*H*)-ona

30 Una mezcla de 2,3-bis(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (90 mg, 0,12 mmol) en monohidrato de hidrazina (5 mL) y metanol (2 mL) se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8,9-bis(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (3,2 mg, rendimiento: 4%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ: 0.95-0.97 (q, 12H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 3H), 3.33-3.53 (m, 13H), 4.23-4.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.62-4.64 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.02-7.46 (m, 11H); LC-MS (ESI) m/z: 704(M+1)⁺.

35 Ejemplo 14

9-(Piperidin-3-il)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

40 Se purgó una suspensión de 8,9-di(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (120 mg, 0,35 mmol) y óxido de platino (IV) (60 mg) en metanol (20 mL) en 20 atm de hidrógeno y se agitó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(piperidin-3-il)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (4 mg, rendimiento: 4%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.19-1.32 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.94-1.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.82-2.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.02-3.05 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.29-3.32 (dd, *J*₁ = 2.8 Hz, *J*₂ = 8.4 Hz, 1H), 4.25-4.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.02-7.05 (dd, *J*₁ = 0.8 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 8.25-8.29 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 348(M+1)⁺.

45 Ejemplo 15

9-(Piperidin-4-il)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

50 Una mezcla de 8,9-di(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (120 mg, 0,35 mmol), óxido de platino (IV) (60 mg) y ácido clorhídrico concentrado (0,3 mL) en metanol (20 mL) se agitó a 50 °C bajo 20 atm de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(piperidin-4-il)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-

ona (17,6 mg, rendimiento: 16%) en forma de un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.25-1.39 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.34-3.37 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.02-7.04 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 7.09-7.11 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 2H), 7.41-7.43 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 7.50-7.54 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8.30-8.32 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 348(M+1) $^+$.

Ejemplo 16

8,9-Bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 16A

1-(4-(Dietoximetil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina

10 Una mezcla de 1-(4-(dietoximetil)benzaldehído (2,08 g, 10 mmol) y dimetilamina (solución acuosa al 33%, 2,74 g, 20 mmol) en metanol (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió borohidruro de sodio (0,57 g, 15 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se dividió en agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener 1-(4-(dietoximetil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina (1,8 g) en forma de un aceite de color amarillo claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 237 (M+1) $^+$.

Ejemplo 16B

4-((Dimetilamino)metil)benzaldehído

20 A una solución de 1-(4-(dietoximetil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina (1,0 g, 4 mmol) en metanol (5 mL), se añadió una solución de ácido clorhídrico-metanol (10 mL) gota a gota a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el metanol se eliminó en vacío para obtener 4-((dimetilamino)metil)benzaldehído (0,68 g, rendimiento del 99%) en forma de un aceite de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.26 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 7.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 10 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 164(M+1) $^+$.

Ejemplo 16C

2,3-bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-Bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

30 Una mezcla de 4-((dimetilamino)metil)benzaldehído (539 mg, 3,3 mmol) y 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (223 mg, 1,5 mmol) en propionato de etilo (14 mL) se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (138 mg, 6 mmol) en metanol (4 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para obtener una mezcla de 2,3-bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (165 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 16D

40 8,9-Bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Se agitó una mezcla de 2,3-bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (165 mg, 0,34 mmol) en monohidrato de hidrazina (12 mL) y metanol (5 mL) a 40 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8,9-bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (33,7 mg, rendimiento: 22%) en forma de un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2.04 (s, 6H), 2.05 (s, 6H), 3.19-3.20 (m, 2H), 3.24-3.26 (m, 2H), 4.09-4.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.52-4.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 6.99-7.07 (m, 7H), 7.42-7.46 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 454(M+1) $^+$.

Ejemplo 17

9-(4-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 17A

5 4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del compuesto piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,725 g, 20 mmol) y carbonato de potasio (5,53 g, 40 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL), se enfrió a 0 °C, se añadió a continuación cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,30 g, 22 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con ácido cítrico al 10% (50 mL), seguido de bicarbonato de sodio saturado (50 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, rendimiento 73%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.76-0.81 (m, 2H), 0.98-1.03 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.69-1.75 (m, 1H), 3.46-3.48 (m, 4H), 3.63-3.65 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z: 255(M+1)⁺.

Ejemplo 17B

15 Clorhidrato de ciclopropil(piperazin-1-il)metanona

A una mezcla agitada del compuesto de 4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, 14,5 mmol) en metanol (15 mL) se añadió clorhidrato/metanol (15 mL, 3 M) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para obtener clorhidrato de ciclopropil(piperazin-1-il)metanona (2,74 g, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color hueso. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.71-0.76 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 4H), 3.69-4.08 (m, 4H), 9.58 (s, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 155(M+1)⁺.

Ejemplo 17C

4-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)benzaldehído

A una mezcla agitada de ácido 4-formilbenzoico (900 mg, 6 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL) se añadió trietilamina (1,52 mg, 15 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (891 mg, 6,6 mmol), seguido de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,254 g, 6,6 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió clorhidrato de ciclopropil(piperazin-1-il)metanona (1,259 g, 6,6 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con ácido cítrico saturado (100 mL x 2), seguido de bicarbonato de sodio saturado (100 mL x 2), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)benzaldehído (810 mg, rendimiento del 80%) en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.79-0.85 (m, 2H), 1.00-1.04 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 1H), 3.41-3.81 (m, 8H), 7.58-7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95-7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.07 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 287 (M+1)⁺.

35 Ejemplo 17D

4-(4-(Dietoximetil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

A una mezcla agitada de 4-(dietoximetil)benzaldehído (3,75 g, 18 mmol) y sulfato de sodio anhidro (21,3 g, 150 mmol) en diclorometano anhidro (300 mL) se añadió 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (2,24 g, 15 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con diclorometano (50 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter de petróleo para obtener 4-(4-(dietoximetil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (4,3 g, rendimiento del 84%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 340 (M+1)⁺.

Ejemplo 17E

45 3-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-2-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)benzaldehído (859 mg, 3 mmol) y 4-(4-(dietoximetil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,018 g, 3 mmol) en propionato de etilo (40 mL) se enfrió a

0°C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (276 mg, 12 mmol) en metanol (8 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener 3-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-2-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (500 mg, rendimiento del 26%). LC-MS (ESI) m/z: 640 (M+1)⁺.

Ejemplo 17F

10 9-(4-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 3-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-2-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (526 mg, 0,82 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (4 mL) y metanol (3 mL), se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener 9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (330 mg, rendimiento del 65%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.72-0.76 (m, 4H), 1.09-1.12 (m, 6H), 1.99 (s, 1H), 3.39-3.73 (m, 12H), 4.70 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.68-7.31 (m, 9H), 7.41-7.61 (m, 3H), 12.19 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 622(M+1)⁺.

20 Ejemplo 17G

4-(9-(4-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído

Una mezcla de 9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (280 mg, 0,45 mmol) en ácido clorhídrico 3N (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se neutralizó con carbonato de potasio. La suspensión resultante se filtró para obtener 4-(9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (220 mg, rendimiento 89%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 548 (M+1)⁺.

Ejemplo 17H

30 9-(4-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 4-(9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (80 mg, 0,15 mmol) y una solución de alcohol de metilamina al 27% (50 mg, 0,44 mmol) en metanol (10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (8,3 mg, 0,23 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo / metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (6,4 mg, rendimiento del 7%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.83-0.91 (m, 4H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.66-2.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.35-3.79 (m, 8H), 4.11 (s, 2H), 4.42-4.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.88-4.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.29-7.36 (m, 4H), 7.41-7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63-7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 563(M+1)⁺.

Ejemplo 18

45 9-(4-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 4-(9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (80 mg, 0,15 mmol) y una solución de dimetilamina al 27% (62 mg, 0,44 mmol) en metanol (10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (8,3 mg, 0,22 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC

preparativa para obtener 9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (4,2 mg, rendimiento del 5%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.73-0.79 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 3.47-3.72 (m, 8H), 4.14 (s, 2H), 4.31-4.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.35 (m, 9H), 7.47-7.58 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 577(M+1)⁺.

5 Ejemplo 19

8-(4-(Hidroximetil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 20

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

10 Ejemplo 19A

4-isobutirilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido isobutírico (6,608 g, 75 mmol) en diclorometano anhidro (130 mL) se añadió trietilamina (8,33 g, 82,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (10,125 g, 75 mmol), seguido de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (14,25 g, 75 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (13,97 g, 75 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (150 mL x 2), ácido cítrico al 10% (150 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 4-isobutirilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (15 g, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.13-1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.47 (s, 9H), 2.75-2.82 (m, 1H), 3.43-3.58 (m, 4H); LC-MS (ESI) *m/z*: 257(M+1)⁺.

Ejemplo 19B

2-Metil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona

A una mezcla agitada de 4-isobutirilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (6,8 g, 26,5 mmol) en metanol (15 mL) se añadió clorhidrato / metanol (30 mL, 3M) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para obtener 2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona (5,5 g, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color hueso. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.99-1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.03-3.07 (d, 4H), 3.68-3.74 (d, 4H), 9.58 (s, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 157(M+1)⁺.

30 Ejemplo 19C

4-(4-Isobutirilpiperazin-1-carbonil)benzaldehído

A una mezcla agitada de ácido 4-formilbenzoico (1,5 g, 10 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL) se añadió trietilamina (2,52 g, 25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,5 g, 11 mmol), seguido de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,1 g, 11 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona (2,12 g, 11 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con ácido cítrico saturado (100 mL x 2), seguido de bicarbonato de sodio saturado (100 mL x 2), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)benzaldehído (2 g, rendimiento del 70%) en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.15 (d, 6H), 2.80 (brs, 1H), 3.39-3.80 (m, 8H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.07 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 289(M+1)⁺.

Ejemplo 19D

2-(4-(dietoximetil)fenil)-3-(4-(4-isobutiril)piperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)benzaldehído (950 mg, 3,3 mmol) y (*E*)-4-(4-(dietoximetil)benzilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,018 g, 3 mmol) en propionato de etilo (40 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (345 mg, 12 mmol) en metanol

(8 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener 2-(4-(dietoximetil)fenil)-3-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (491 mg, rendimiento del 25%).

Ejemplo 19E

8-(4-(Dietoximetil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2-(4-(dietoximetil)fenil)-3-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (491 mg, 0,77 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (4 mL) y metanol (3 mL) se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener 8-(4-(dietoximetil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (365 mg, rendimiento 77%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 19F

4-(9-(4-(4-(Isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído

Una mezcla de 8-(4-(dietoximetil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (365 mg, 0,59 mmol) en ácido clorhídrico 3N (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se neutralizó con carbonato de potasio. La suspensión resultante se filtró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 4-(9-(4-(isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (80 mg, rendimiento 28%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.11-1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.95-3.14 (brs, 1H), 3.38-3.80 (m, 8H), 4.37-4.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.75-4.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 9H), 7.57-7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 550(M+1)⁺.

Ejemplos 19G y 20

8-(4-(Hidroximetil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla del compuesto **7** (50 mg, 0,09 mmol) y una solución acuosa de dimetilamina al 33% (25 mg, 0,18 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (5 mg, 0,13 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo / acetato de etilo = 2:1) muestra que la reacción se completó. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo / metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (4 mg, rendimiento del 9%) y 8-(4-(hidroximetil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (16 mg, rendimiento del 36%) en forma de sólidos de color amarillo claro. 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.10-1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.80 (s, 6H), 2.96-3.00 (brs, 1H), 3.33-3.70 (m, 8H), 4.12 (s, 2H), 4.43-4.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.89-4.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.42-7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64-7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 579(M+1)⁺. 8-(4-(hidroximetil)fenil)-9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.10-1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 2.95 (brs, 1H), 3.33-3.81 (m, 8H), 4.39-4.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.77-4.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 9H), 7.55-7.57 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 1.0 Hz, 1H), 7.63-7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 552(M+1)⁺.

Ejemplo 21

9-(4-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 21 A

(*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

5 A una mezcla agitada de benzaldehído (1,91 g, 18 mmol) y sulfato de sodio anhidro (21,3 g, 150 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL), se añadió 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (2,24 g, 15 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se filtró y la torta se lavó con diclorometano (50 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter de petróleo para obtener (E)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (3,38 g, rendimiento 95%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.41 (s, 2H), 7.36-7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 4H), 7.77-7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92-7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), LC-MS (ESI) *m/z*: 238 (M+1)⁺.

Ejemplo 21B

10 3-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo

15 Una mezcla del compuesto 4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)benzaldehído (429 mg, 1,5 mmol) y (E)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (355,5 mg, 1,5 mmol) en propionato de etilo (12 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (138 mg, 6 mmol) en metanol (12 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener 3-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (90 mg, rendimiento 11%). LC-MS (ESI) *m/z*: 538 (M+1)⁺.

20

Ejemplo 21C

9-(4-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona - 3(7*H*)-ona

25 Una mezcla de 3-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (90 mg, 0,16 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (5 mL) y metanol (2 mL) se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (18 mg, rendimiento del 22%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.86-0.94 (m, 4H), 2.00 (s, 1H), 3.33-3.82 (m, 8H), 4.41-4.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78-4.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 6H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.65-7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H); LC-MS (ESI) *m/z*: 520(M+1)⁺.

30

Ejemplo 22

9-(3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

35 Ejemplo 22A

3-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo

40 Una mezcla de 3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)benzaldehído (286 mg, 1 mmol) y (E)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (237 mg, 1 mmol) en propionato de etilo (7,5 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (92 mg, 4 mmol) en metanol (7,5 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener 3-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (64 mg, rendimiento 12%). LC-MS (ESI) *m/z*: 538 (M+1)⁺.

45

Ejemplo 22B

9-(3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (64 mg, 0,12 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (5 mL) y metanol (2 mL) se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo.

5 El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (8 mg, rendimiento 13%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.73-0.81 (m, 4H), 1.18-1.19 (m, 1H), 3.20-3.71 (m, 8H), 4.23-4.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.59-4.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08-7.26 (m, 10H), 7.45-7.54 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 520(M+1)⁺.

10 Ejemplo 23

9-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

[0350] Una mezcla de 3-(3-oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)benzaldehído (45 mg, 0,12 mmol) y una solución de dimetilamina al 33% (50,2 mg, 0,366 mmol) en metanol (5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió borohidruro de sodio (6,95 mg, 0,184 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(3-

15 ((dimetilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (21 mg, rendimiento del 44%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.59 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.11-4.27 (q, 2H), 4.31-4.34 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.68-4.71 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 7.17-7.30 (m, 9H), 7.33-7.37 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.56-7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 396(M+1)⁺.

20

Ejemplo 24

8-(3-((Metilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 24A

(*E*)-4-(3-(Dietoximetil)encilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

25 A una mezcla agitada de 3-(dietoximetil)benzaldehído (3,75 g, 18 mmol) y sulfato de sodio anhidro (21,3 g, 150 mmol) en diclorometano anhidro (300 mL), se añadió 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (2,24 g, 15 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se filtró y la torta se lavó con diclorometano (50 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter de petróleo para obtener (*E*)-4-(3-(dietoximetil)encilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (3,1 g,

30 rendimiento 61%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 340 (M+1)⁺.

Ejemplo 24B

2-(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y etil-2-(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato 3(7*H*)-ona

35 Una mezcla de (*E*)-4-(3-(dietoximetil)encilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (678 mg, 2 mmol) y benzaldehído (212 mg, 2,2 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (183 mg, 8 mmol) en metanol (10 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener una mezcla de 2-(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2-(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (160 mg, rendimiento 17%).

40

Ejemplo 24C

45 8-(3-(Dietoximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2-(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2-(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (160 mg, 0,36 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (4 mL) y metanol (3 mL), se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentraron para obtener 8-(3-(dietoximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (90 mg, rendimiento 58%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ESI) *m/z*: 442 (M+1)⁺.

Ejemplo 24D

3-(3-Oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído

- 5 Una mezcla de 8-(3-(dietoximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (90 mg, 0,21 mmol) en ácido clorhídrico 3N (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se neutralizó con carbonato de potasio. La suspensión resultante se filtró para obtener 3-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (40 mg, rendimiento 50%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (brs, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.74-7.75 (m, 2H), 7.79-7.81 (m, 1H), 9.59 (brs, 1H), 9.92 (s, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 368 (M+1)⁺.

Ejemplo 24E

8-(3-((Metilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 15 Una mezcla de 3-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (40 mg, 0,11 mmol) y una solución de alcohol de metilamina al 27% (28 mg, 0,23 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (7 mg, 0,18 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo / metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8-(3-((metilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (4 mg, rendimiento 10%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.44 (s, 6H), 3.99 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 6.98-7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 4H), 7.21-7.23 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.46-7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 383 (M+1)⁺.

Ejemplo 25

- 25 8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 25A

2-(4-(dimetoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

- 30 A una solución de (*E*)-4-(4-(dimetoximetil)encilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (600 mg, 1 mmol) y benzaldehído (616 mg, 3 mmol) en propionato de etilo (20 mL), se añadió metanolato de sodio (414 mg, 7,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo 20:1 a 5:1) para obtener un sólido de color blanco de 2-(4-(dimetoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (120 mg, rendimiento 22%). LC-MS (ESI) *m/z*: 432 (M+1)⁺.

Ejemplo 25B

8-(4-(Dimetoximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 40 Se añadió 2-(4-(dimetoximetil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (120 mg, 0,28 mmol) y monohidrato de hidrazina al 85% (20 mL) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta quedarse en 10 mL y a continuación se filtró para obtener 8-(4-(dimetoximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (89 mg, rendimiento 78%). LC-MS (ESI) *m/z*: 414 (M+1)⁺.

Ejemplo 25C

4-(3-5-Oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído

- 45 Se añadió 8-(4-(Dimetoximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (89 mg, 0,22 mmol) y 20 ml de ácido clorhídrico 3N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se

neutralizó con carbonato de potasio y a continuación se filtró para obtener 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (59, rendimiento 73%). LC-MS (ESI) m/z: 368.

Ejemplo 25D

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

- 5 Se añadió 4-(3-Oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (59 mg, 0,16 mmol) y dimetilamina (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadieron 20 mg de borohidruro de sodio y se agitó durante otras 2 horas. La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (20 mg, rendimiento 32%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.18 (s, 6H), 4.28-4.30 (d, J= 8 Hz, 1H), 4.72-4.74 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.13-7.20(m, 6H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 397 (M+1)⁺.

Ejemplo 26 y 27

8-(4-(Morfolinometil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona y 8-(4-(Hidroximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

- 15 Se añadió 4-(3-Oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (59 mg, 0,16 mmol) y morfolina (42 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadieron 20 mg de borohidruro de sodio y se agitó durante otras 2 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8-(4-(morfolinometil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (8 mg, rendimiento 11%) y 8-(4-(hidroximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (7 mg, rendimiento 12%). 8-(4-(morfolinometil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-i-d₆) δ (ppm): 2.31 (s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.61-3.63 (m, 4H), 4.15-4.17 (d, J= 10 Hz, 1H), 4.58-4.61 (d, J= 10 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.94-7.19 (m, 10H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.63(s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 439 (M+1)⁺. 8-(4-(hidroximetil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona : ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.21-4.25 (m, 1H), 4.63-4.70 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H), 7.11-7.26 (m, 7H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 370 (M+1)⁺.

Ejemplos 28 y 29

9-(3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona y 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-(hidroximetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 28A

3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)benzaldehído

- 35 A una mezcla agitada de ácido 3-formilbenzoico (450 mg, 3 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) se añadió trietilamina (758 mg, 7,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (466 mg, 3,45 mmol), seguido de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (629 mg, 3,45 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió clorhidrato de ciclopropil(piperazin-1-il)metanona (629 mg, 3,3 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con ácido cítrico saturado (100 mL x 2), seguido de bicarbonato de sodio saturado (100 mL x 2), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener 3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)benzaldehído (810 mg, rendimiento 94%) en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.79-0.85 (m, 2H), 1.00-1.04 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 1H), 3.47-3.77 (m, 8H), 7.62-7.66 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.70-7.72 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 10.1 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 287 (M+1)⁺.

Ejemplo 28B

- 45 3-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-2-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo

- 50 Una mezcla de 3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)benzaldehído (940 mg, 3,3 mmol) y (E)-4-(4-(dietoximetil)benzidilidnamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (1,018 g, 3 mmol) en propionato de etilo (40 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (345 mg, 15 mmol) en metanol (8 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se

extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener 3-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-2-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (425 mg, rendimiento 22%).

Ejemplo 28C

9-(3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-2-(4-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5- (425 mg, 0,67 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (4 mL) y metanol (3 mL) se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (290 mg, rendimiento 70%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 28D

4-(9-(3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído

Una mezcla de 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (290 mg, 0,48 mmol) en ácido clorhídrico 3N (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se neutralizó con carbonato de potasio. La suspensión resultante se filtró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 4-(9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (20 mg, rendimiento 8%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.83-0.91 (m, 4H), 1.94-2.03 (m, 1H), 3.18-3.23(m, 1H), 3.46-3.82(m, 7H), 4.42 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 4.87(d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 7H), 7.52-7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, 1H), 9.94 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 548 (M+1)⁺.

Ejemplos 28E y 29E

9-(3-(4-(Ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-(hidroximetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 4-(9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (20 mg, 0,04 mmol) y solución acuosa de dimetilamina al 33% (10 mg, 0,07 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (2 mg, 0,06 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (4 mg, rendimiento 19%) y 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-(hidroximetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (2 mg, rendimiento 9%) en forma de sólidos de color amarillo claro. 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.83-0.91 (m, 4H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.81(s, 6H), 3.18-3.23(m, 1H), 3.35-3.79 (m, 7H), 4.26 (s, 2H), 4.40 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 7.58-7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); LCMS (ESI) *m/z*: 577(M+1)⁺. 9-(3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-(hidroximetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.83-0.91 (m, 4H), 1.94-2.01 (m, 1H), 3.11-3.14 (m, 1H), 3.35-3.79 (m, 7H), 4.37-4.40 (d, *J*= 10.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.38 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 4.73-4.76 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 7H), 7.34-7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62-7.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 550(M+1)⁺.

Ejemplo 30

9-(4-(4-Isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 4-(9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (40 mg, 0,07 mmol) y una solución acuosa de dimetilamina al 33% (17 mg, 0,14 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (4 mg, 0,11 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto 9-(4-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8-(4-((metilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (18 mg, rendimiento 49%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.10-1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.81 (brs 1H), 3.33-3.70 (m, 8H), 4.12 (s, 2H), 4.43-4.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.42-7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64-7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 579(M+1)⁺.

Ejemplo 31

9-(3-(4-Isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 31A

15 3-(4-Isobutirilpiperazin-1-carbonil)benzaldehído

A una solución de ácido 3-formilbenzoico (750 mg, 5 mmol) en diclorometano anhidro (15 mL) se añadió trietilamina (1,263 g, 12,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,743 g, 5,5 mmol), seguido de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,05 g, 5,5 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió clorhidrato de 2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona (1,06 g, 5,5 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 mL x 2), ácido cítrico al 10% (50 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)benzaldehído (1,44 g, rendimiento 95%) en forma de una goma. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.13-1.14 (d, *J* = 6.8 Hz 6H), 2.80 (s, 1H), 3.46-3.80 (m, 8H), 7.62-7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.96-7.99 (dd, *J*₁ = 7.6 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 10.06 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 289(M+1)⁺.

Ejemplo 31B

(*E*)-4-(Piridín-4-ilmetilenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

Una mezcla de 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (894 mg, 6 mmol), isonicotinaldehído (2,568 g, 24 mmol) y sulfato de sodio anhidro (3,6 g) en etanol anhidro (70 mL) se calentó a reflujo durante dos días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter de petróleo para obtener (*E*)-4-(piridín-4-ilmetilenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,1 g, rendimiento 77%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.44 (s, 1H), 7.40-7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77-7.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.84-7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.81-8.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 239(M+1)⁺.

Ejemplo 31C

3-(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)benzaldehído (288 mg, 1 mmol) y (*E*)-4-(piridín-4-ilmetilenamino)-isobenzofuran-1(3*H*)-ona (238 mg, 1 mmol) en propionato de etilo (7,5 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (92 mg, 4 mmol) en metanol (7,5 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener 3-(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (140 mg, rendimiento 26%). LC-MS (ESI) *m/z*: 541 (M+1)⁺.

Ejemplo 31D

9-(3-(4-Isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-2-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (140 mg, 0,26 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (10 mL) y metanol (3 mL) se agitó a 25 °C

durante 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto 9-(3-(4-isobutirilpiperazin-1-carbonil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (11 mg, rendimiento 8%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.11-1.13 (m, 6H), 2.95-2.98 (m, 1H), 3.26-3.68 (m, 8H), 4.40-4.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.82-4.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.59-7.68 (m, 2H), 8.41-8.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 523(M+1)⁺.

Seguendo la estrategia de síntesis representada en el **Esquema de Síntesis I** y el **Esquema de Síntesis II** y el procedimiento experimental apropiado, según se ha descrito en los Ejemplos, del Ejemplo 2 al 31 y utilizando diferentes aldehídos **2** y la 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona **1** apropiada, se elaboran los siguientes compuestos.

Ejemplo 32

9-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 33

9-(3-((Metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 34

9-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 35

9-(3-(Hidroximetil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 36

9-(4-((Metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 37

9-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 38

9-(3-((Metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 39

9-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 40

9-(4-((Metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 41

9-(3-(Hidroximetil)fenil)-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 42

9-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 43

9-(3-((Metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 44

9-(3-(Hidroximetil)fenil)-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 45

9-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 46

5 9-(4-((Metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 47

9-Fenil-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 48

9-Fenil-8-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

10 Ejemplo 49

9-Fenil-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 50

5-Fluoro-9-fenil-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 51

15 9-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 52

5-Fluoro-9-(3-((metilamino)metil)fenil)-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 53

9-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

20 Ejemplo 54

5-Fluoro-8,9-difenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 55

9-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-ona

Ejemplo 56

25 5-Fluoro-9-(4-((metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-ona

Ejemplo 57

9-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-ona

Ejemplo 58

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-ona

30 Ejemplo 59

5-Fluoro-9-(3-((metilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-ona

Ejemplo 60

5-Fluoro-8-(4-((metilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-ona

Ejemplo 61

7-Metil-8,9-difenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 5 Una solución de 8,9-difenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (1,04 mmol) en metanol (20 mL) se trata con formaldehído (37% en peso de agua, 270 μ L, 3,61 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. Se añade cianoborohidruro de sodio (228 mg, 3,61 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de su concentración bajo presión reducida, el residuo se disuelve en una mezcla de ácido trifluoroacético y agua, y se purifica mediante HPLC, obteniendo 7-metil-8,9-difenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona con buen rendimiento.
- 10

Ejemplo 62

7-Etil-8,9-difenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

De acuerdo con las condiciones experimentales representadas en el Ejemplo 61, reemplazando el formaldehído con acetaldehído, se prepara el compuesto del título 7-etil-8,9-difenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona.

15 Ejemplo 63

5-Fluoro-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 63 A

5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo

- 20 A una solución de H₂SO₄ concentrada (700 mL) se añadió en partes ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (80 g, 520 mmol) a -5~0 °C. A continuación se añadió una mezcla de HNO₃ concentrado (60,4 g, 624 mmol) en H₂SO₄ concentrado (60 mL) gota a gota a -5~0 °C en un período de aproximadamente 1,5 horas. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/ EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en hielo picado con agitación enérgica y el precipitado se recogió mediante filtración. El precipitado se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para obtener el producto crudo ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (54 g). Se enfrió una solución de este producto
- 25 crudo ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (54 g) en metanol seco (500 mL) a 0 °C, se añadió SOCl₂ (64,52 g, 542,3 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/ EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se completó. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo a éter de petróleo/ EtOAc = 50:1) para obtener 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (28 g, rendimiento 25% para
- 30 dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.59 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.60-7.63 (dd, 1H), 7.74-7.77 (dd, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 214 (M+1)⁺, 216(M+3)⁺.

Ejemplo 63B

6-Fluoro-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona

- 35 Una mezcla de 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (28 g, 130,5 mmol), NBS (27,8 g, 156,6 mmol) y BPO (3,13 g, 13,1 mmol) en CCl₄ (400 mL), se calentó a reflujo durante la noche. La TLC (éter de petróleo/ EtOAc = 15:1) mostró que el material de partida se consumió por completo. Se añadió agua (200 mL) y el CCl₄ se eliminó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con DCM (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para obtener el producto crudo 2-(bromometil)-5-fluoro-2-
- 40 metil-3-nitrobenzoato de metilo (36 g, rendimiento 94%) en forma de un aceite de color marrón. Una mezcla de 2-(bromometil)-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (36 g, 123 mmol) en 1,4-dioxano (250 mL) y agua (62,5 mL) se calentó a reflujo durante 4 días. La TLC (éter de petróleo/ EtOAc = 15:1) mostró que el material de partida se consumió por completo. El dioxano se eliminó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (300 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para obtener
- 45 el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel (éter de petróleo en relación a éter de petróleo/ EtOAc = 5:1) para obtener 6-fluoro-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (19,2 g, rendimiento 79%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.74 (s, 2H), 7.97-7.98 (dd, 1H), 8.24-8.27 (dd, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 198(m+1)⁺.

Ejemplo 63C

4-Amino-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona

Una suspensión de 6-fluoro-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (9,6 g, 48,7 mmol) y Pd/C (10%, 1 g) en EtOAc (300 mL) se agitó a 25 °C bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo / EtOAc = 2:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró, y la torta se lavó con EtOAc (100 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener 4-amino-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (7,5 g, rendimiento 92%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3 3.85 (br s, 2H), 5.14-5.15 (d, 2H), 6.62-6.65 (dd, 1H), 6.98-7.00 (dd, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 168 (M+1)⁺.

Ejemplo 63 D

10 (E)-4-(Bencilenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona

A una mezcla agitada de benzaldehído (4,125 g, 29,9 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (36 g, 299 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 mL), se añadió 4-amino-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (5 g, 29,9 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo (50 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter de petróleo para obtener (E)-4-(bencilidenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (5 g, rendimiento: 66%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.40 (s, 2); 7.11-7.14 (dd, 1H), 7.44-7.46 (dd, 2H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.93-7.95 (m, 2H), 8.54 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 256 (M+1)⁺.

Ejemplo 63 E

7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (E)-4-(bencilidenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (2 g, 7,8 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (0,949 g, 8,63 mmol) en propionato de etilo (50 mL), se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol [sodio (722 mg, 31,37 mmol) en etanol (30 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener 7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (141 mg). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.18-1.22 (t, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.17-4.21 (q, 2H), 4.621-4.65 (d, 2H), 5.17-5.20 (d, 1H), 6.48-6.51 (dd, 1H), 6.70-6.73 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 3 H), 7.42-7.44 (t, 2H), 7.76 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 394 (M+1)⁺.

Ejemplo 63 F

5-Fluoro-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (141 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (10 mL) y metanol (10 mL), se agitó a 45 °C durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. La mezcla se filtró y se lavó con agua para obtener 5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (11 mg, rendimiento: 9%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.34 (s, 3H), 4.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.28-7.29 (m, 3H), 7.34-7.36(m, 2H); ¹⁹F-RMN(400 MHz, CD₃OD) δ: -105.70 (s); LC-MS (ESI) m/z: 362 (M+1)⁺.

Ejemplo 64

40 5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 64 A

(E)-6-Fluoro-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

Se añadió 4-amino-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,5 g, 8,98 mmol), 4-fluorobenzaldehído (1,67 g, 13,47 mmol) y 12,75 g de MgSO₄ a 40 ml de DCM, y se agitó a reflujo durante la noche, a continuación la mezcla se evaporó bajo presión reducida y el residuo se secó en vacío. Se obtuvo 850 mg de (E)-6-fluoro-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.37 (s, 2); 7.09-7.12 (dd, 1H), 7.19-7.23 (t, 2H), 7.43-7.45 (dd, 1H), 7.92-7.95 (m, 2H), 8.49 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 274 (M+1)⁺.

Ejemplo 64B

7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

5 Se añadió (*E*)-6-Fluoro-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (850 mg, 3,13 mmol), 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (342 mg, 3,13 mmol), metanolato de sodio (851 mg, 12,52 mmol) y propionato de etilo (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: EtOAc 20:1 a 5:1). Se obtuvo 20 mg de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo. LC-MS (ESI) *m/z*: 412 (*M*+1)⁺.

10 Ejemplo 64 C

5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

15 A 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (20 mg, 0,048 mmol) e hidrazina (3 ml) se añadió MeOH (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida a 5 ml y a continuación se filtró; se obtuvo 5,6 mg de 5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona. ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.35 (s, 3H), 4.65 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 380 (*M*+1)⁺.

Ejemplo 65

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

20 Ejemplo 65 A

2-(4-(dietoximetil)fenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

25 Una mezcla de (*E*)-4-(4-(dietoximetil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (678 mg, 2 mmol), 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (242 mg, 2,2 mmol), etanolato de sodio (544 mg, 8,0 mmol) y propionato de etilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 1,5:1) para obtener 2-(4-(dietoximetil)fenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido (50 mg, rendimiento 5%). LC-MS (ESI) *m/z*: 478 (*M*+1)⁺.

Ejemplo 65 B

30 8-(4-(Dietoximetil)fenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

35 Una mezcla de 2-(4-(dietoximetil)fenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (490 mg, 1,03 mmol), metanol (20 mL) y monohidrato de hidrazina (2 ml) se agitó bajo 25 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta quedarse en 10 ml y a continuación se filtró, se obtuvo 250 mg de 8-(4-(dietoximetil)fenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3 (7*H*)-ona en forma de un sólido, rendimiento del 55%. LC-MS (ESI) *m/z*: 446 (*M*+1)⁺.

Ejemplo 65 C

4-(9-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído

40 Una mezcla de 8-(4-(dietoximetil)fenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (50 mg, 0,11 mmol) y 2 ml de ácido clorhídrico (3N) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con K₂CO₃ a un pH = 7 y a continuación se filtró, se obtuvieron 29 mg de 4-(9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído, rendimiento 70%. LC-MS (ESI) *m/z*: 372 (*M*+1)⁺.

Ejemplo 65 D

8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 4-(9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (80 mg, 0,22 mmol), ácido acético (60 μ L) y solución de alcohol de dimetilamina al 27% (2,5 mL, 15 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH₃CN (36 mg, 0,67 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró para obtener 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (30 mg, rendimiento 34%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.11 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 4.65 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 401 (M+1)⁺.

Ejemplo 66

9-(1-isopropil-1*H*-imidazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona Ejemplo 66A3-(1-isopropil-1*H*-imidazol-5-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1*H*-imidazol-5-carbaldehído (800 mg, 8,3 mmol), 2-yodopropano (1,7 g, 10 mmol) y carbonato de potasio (1,4 g) en DMF (30 mL) se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se evaporó bajo presión reducida y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron para obtener 1-isopropil-1*H*-imidazol-5-carbaldehído (1,1 g), LC-MS (ESI) *m/z*: 139 (M+1)⁺. Se añadió este compuesto (1,1 g, 8,0 mmol) y (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,7 g, 7,2 mmol) en propionato de etilo (50 mL), a continuación se añadió etóxido de sodio a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para obtener 3-(1-isopropil-1*H*-imidazol-5-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (770 mg, rendimiento 30%). LC-MS (ESI) *m/z*: 404 (M+1)⁺.

Ejemplo 66 B

9-(1-isopropil-1*H*-imidazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Se añadió una suspensión de 3-(1-isopropil-1*H*-imidazol-5-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (770 mg, 1,9 mmol) y monohidrato de hidrazina (6 ml, 85%) en metanol (10 mL), y se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido de color blanco se lavó con metanol y se secó para obtener 9-(1-isopropil-1*H*-imidazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (90 mg, rendimiento 13%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 0.82-0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.30-3.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.67-4.70 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.92-4.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.16-7.18 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 372 (M+1)⁺.

Ejemplo 67

9-(4-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona Ejemplo 67A1-Bencil-4-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído

A una solución de 4-metil-1*H*-imidazol (1 g, 5,8 mmol) en 6 mL de THF enfriado a -50 °C se añadió n-BuLi (2,9 mL, 625 mmol). La mezcla se agitó a -50 °C - 40 °C durante 2 horas. A continuación, se enfrió a -78 °C y se añadió en DMF (0,87 mL) gota a gota. Después de la adición, el baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 30 minutos. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida a 10 mL y luego se filtró; el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-bencil-4-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (450 mg, rendimiento 38%). LC-MS (ESI) *m/z*: 201 (M+1)⁺.

Ejemplo 67 B

3-(1-bencil-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 1-bencil-4-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (450 mg, 2,25 mmol), (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (640 mg, 2,7 mmol), metanolato de sodio (207 mg, 9 mmol) y propionato de etilo (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 mL) y se concentró para obtener 3-(1-bencil-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (250 mg, rendimiento 25%). LC-MS (ESI) *m/z*: 438 (M+1)⁺.

Ejemplo 67 C

9-(1-Bencil-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 5 Una mezcla de 3-(1-bencil-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (250 mg, 0,57 mmol) y monohidrato de hidrazina (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta quedarse en 15 ml y luego se filtró; el filtrado se concentró para obtener 9-(1-bencil-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento 16%). LC-MS (ESI) *m/z*: 434 (M+1)⁺.

Ejemplo 67 D

9-(4-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 10 Una mezcla de 9-(1-bencil-4-metil-1*H*-imidazol-2-il)- 8-fenil-8,9-dihidro-2*H*- pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (40 mg, 0,09 mmol) y un catalizador de hidróxido de paladio sobre carbón (40 mg, 20% en peso) en metanol anhidro (15 mL) se purgó con hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(4-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (27 mg, rendimiento 87%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.22 (dd, 3H), 4.77-4.86 (m, 2H), 7.06(s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.36 (t, 5H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (t, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 344(M+1)⁺.
- 15

Ejemplo 68

8-Fenil-9-(tiazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 68 A

- 20 4-oxo-2-fenil-3-(tiazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

- Una mezcla de tiazol-5-carbaldehído (500 mg, 4 mmol), (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (960 mg, 4 mmol), metanolato de sodio (375 mg, 16,1 mmol) y propionato de etilo (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 mL) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo 10:1 a 1:1) para obtener 4-oxo-2-fenil-3-(tiazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-carboxilato de etilo (110 mg, rendimiento 7%). LC-MS (ESI) *m/z*: 379 (M+1)⁺.
- 25

Ejemplo 68 B

8-Fenil-9-(tiazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 30 Se añadió 4-oxo-2-fenil-3-(tiazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (110 mg, 0,29 mmol) y monohidrato de hidrazina (2 mL) a metanol (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta quedarse en 10 mL y a continuación se filtró; el filtrado se concentró para obtener 8-fenil-9-(tiazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*- pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (13 mg, rendimiento 13%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.67 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 7.10-7.19 (m, 4H), 7.24 (t, 2H), 7.45-7.56 (m, 2H), 8.76 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 347 (M+1)⁺.

- 35 Ejemplo 69

9-(Furan-3-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 69 A

3-(furan-3-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

- 40 Una mezcla de (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (948 mg, 4 mmol) y furan-3-carbaldehído (422 mg, 4,4 mmol) en propionato de etilo (30 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, una solución de etanóxido de sodio en etanol [sodio (368 mg, 16 mmol) en etanol (20 mL)] se añadió gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo /
- 45

acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para obtener 3-(furan-3-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (80 mg, rendimiento: 5%). LC-MS (ESI) m/z: 362 (M+1)⁺.

Ejemplo 69 B

9-(Furan-3-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

- 5 Una mezcla de 3-(furan-3-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (80 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (10 mL) y metanol (10 mL) se agitó a 45 °C durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(furan-3-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (5 mg, rendimiento 7%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.19 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.07-7.21 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (m, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 330 (M+1)⁺.
- 10

Ejemplo 70

8-(4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

- 15 A una solución agitada de 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (200 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió ácido acético (1 mL) seguido por la adición de 1-etilpiperazina (121 mg, 1,63 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaBH(OAc)₃ (173 mg, 0,81 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 12 horas. El diclorometano se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC prep. para obtener 8-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (135 mg, rendimiento 47%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (t, 3H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.74-3.11 (m, 8H), 4.01-4.10 (m, 3H), 4.33 (dd, 1H), 4.78 (dd, 1H), 7.13-7.31 (m, 10H), 7.37 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.58 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 452(M+1)⁺.
- 20

Ejemplo 71

9-Fenil-8-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

- 25 A una solución de 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (200 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió ácido acético (196 mg, 3,24 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg, 1,63 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (173 mg, 0,81 mmol) a la mezcla a 0 °C, y se agitó durante un día. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía flash para obtener una solución. A la solución obtenida (concentrada hasta aproximadamente 50 mL) se añadió HCl concentrado (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces, la fase acuosa se concentró para obtener 9-fenil-8-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (127 mg, rendimiento 46%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.47(br s, 7H), 3.60 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 5.41 (br s, 2H), 7.19 (m, 6H), 7.24 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 9.87 (br s, 2H), 12.20 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 438(M+1)⁺.
- 30
- 35

Ejemplo 72

8-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 72 A

- 40 (E)-4-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)metilnamino)benzofuran-1(3H)-ona

A una mezcla agitada de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (2,5 g, 23 mmol) y sulfato de sodio anhidro (26,9 g, 190 mmol) en diclorometano anhidro (500 mL), se añadió 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (2,8 g, 19 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se filtró y la torta se lavó con diclorometano (50 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter de petróleo para obtener (E)-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilnamino)benzofuran-1(3H)-ona (5 g, rendimiento 98%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 242 (M+1)⁺.

45

Ejemplo 72 B

2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metileno)benzofuran-1(3*H*)-ona (241 mg, 1 mmol) y benzaldehído (116 mg, 1,1 mmol) en propionato de etilo (10 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (92 mg, 4 mmol) en metanol (5 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener una mezcla de 2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (87 mg, rendimiento: 24%). LC-MS (ESI) *m/z*: 362 (M+1)⁺, 376 (M+1)⁺.

Ejemplo 72 C

8-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (87 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (4 mL) y metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (34 mg, rendimiento 42%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.41 (s, 3H), 4.49 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 344 (M+1)⁺.

Ejemplo 73

9-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 73 A

3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (500 mg, 2,1 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (255 mg, 2,3 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol [sodio (194 mg, 8,4 mmol) en etanol (10 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se extinguió con agua (20 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y se filtró; la torta se lavó con agua, y a continuación con acetato de etilo para obtener 3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo. El sólido se secó en vacío a 50 °C (140 mg, rendimiento 18%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.18-1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.56-4.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.14-5.17 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.54-6.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.98-6.99 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.34-7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 376 (M+1)⁺.

Ejemplo 73 B

9-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (140 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (3 mL) y metanol (5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla resultante se filtró y el residuo se lavó con agua (20 mL) y metanol (5 mL) para obtener un sólido de color blanco. El sólido se secó en vacío a 50 °C para obtener 9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (95 mg, rendimiento 74%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.40 (s, 3H), 4.64-4.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.92-4.94 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.15-7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.38 (s, 3H), 7.55-7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 12.15 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 344 (M+1)⁺.

Ejemplo 74

8,9-Bis(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 74 A

2,3-bis(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (298 mg, 2 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (440 mg, 4 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol [sodio (184 mg, 8 mmol) en etanol (10 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1 a 1, acetato de etilo: metanol = 50:1 a 25:1, hidrato de amonio 1 mL) para obtener 2,3-bis(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (120 mg, rendimiento 16%). LC-MS (ESI) *m/z*: 380 (M+1)⁺.

Ejemplo 74B

8,9-bis(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2,3-bis(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (120 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (2 mL) y metanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente se evaporó y se añadió metanol (1 mL), se filtró y se lavó la torta con metanol (2 mL) para obtener un sólido de color blanco. El sólido se secó en vacío a 50 °C para obtener 8,9-bis(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (45 mg, rendimiento 41%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.46 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.78-4.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.08-5.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.76-6.79 (m, 3H), 6.99-7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 348 (M+1)⁺.

Ejemplo 75

9-(1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 75 A

9-(1-Bencil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

3-(1-bencil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (3,7 g, 8,46 mmol) en monohidrato de hidrazina (25 mL) y metanol (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se filtró para obtener 9-(1-bencil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco (950 mg, rendimiento 27%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4.61-4.64 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.99-5.12 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, 4H), 7.14-7.28 (m, 11H), 7.36-7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 7H), 12.20 (s, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 420 (M+1)⁺.

Ejemplo 75 B

9-(1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 9-(1-bencil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (200 mg, 0,48 mmol), catalizador de Pd(OH)₂/C al 20% (100 mg) en metanol (15 mL), se purgó con 1 atm de hidrógeno y se agitó a 40 °C durante la noche. A continuación, la solución de mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con metanol para obtener 9-(1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona en forma de un sólido de color amarillo claro (114 mg, rendimiento 72%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.41-4.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98-5.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.68-6.73 (m, 1H), 6.86-6.97 (m, 1H), 7.12-7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 7H), 7.54-7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 11.77 (s, 1H), 12.19 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 330 (M+1)⁺.

Ejemplo 76

9-(1-Etil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 76 A

1-Etil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído

A una suspensión de 1*H*-imidazol-2-carbaldehído (480 mg, 5 mmol) y carbonato de potasio (936 mg, 6 mmol) en 45 N,N-dimetilformamida (7 mL), se añadió yodoetano (829 mg, 6 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 5

horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se dividió en agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener 1-etil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído en forma de un aceite de color amarillo claro (520 mg, rendimiento 84%). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.42-1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.42-4.47 (q, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 9.82 (s, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 125 (M+1)⁺.

5

Ejemplo 76 B

3-(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo

10 A 1-etil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (520 mg, 4,19 mmol), se añadió (*E*)-4-(bencilidenamino)-isobenzofuran-1(3*H*)-ona (994 mg, 4,19 mmol), metanolato de sodio (385 mg, 16,8 mmol) y propionato de etilo (15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 a 5:1). Se obtuvieron 190 mg de 3-(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo. LC-MS (ESI) *m/z*: 390 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 76 C

9-(1-Etil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

20 3-(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (190 mg, 0,49 mmol) y monohidrato de hidrazina (2 mL) se añadieron a metanol (15 mL) y la mezcla se agitó temperatura ambiente durante 3 horas. El metanol se evaporó y luego se filtró. El filtrado se concentró para obtener 9-(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco (50 mg, rendimiento 28%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.96 (t, 3H), 3.74-3.79 (m, 2H), 4.61(d, 1H), 4.95(d, 1H), 6.78(dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.23-7.31 (m,4H), 7.37 (s, 3H), 7.57(t, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 358 (M+1)⁺.

Ejemplo 77

8-Fenil-9-(1-propil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

25 Ejemplo 77 A

1-propil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído

30 Se añadió 1*H*-imidazol-2-carbaldehído (800 mg, 8,3 mmol), 1-yodopropano (1,7 g, 10 mmol) y carbonato de potasio (1,4 g) en DMF (30 mL) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. A continuación, la mezcla se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron para obtener 1-propil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (1,1 g). LC-MS (ESI) *m/z*: 139 (M+1)⁺.

Ejemplo 77 B

4-oxo-2-fenil-3-(1-propil-1*H*-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

35 A la mezcla de 1-propil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (1,1 g, 8,0 mmol) y (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,7 g, 7,2 mmol) se añadió en propionato de etilo (50 mL) y a continuación se añadió el metóxido de sodio a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo (1 00 mL x 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para obtener 4-oxo-2-fenil-3-(1-propil-1*H*-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (770 mg, rendimiento 30%). LC-MS (ESI) *m/z*: 404 (M+1)⁺.

40

Ejemplo 77 C

8-Fenil-9-(1-propil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

45 Se añadió una suspensión de 4-oxo-2-fenil-3-(1-propil-1*H*-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (770 mg, 1,9 mmol) y monohidrato de hidrazina (6 mL, 85%) en metanol (10 mL), y se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido de color blanco se lavó con metanol y se secó en vacío para obtener 8-fenil-9-(1-propil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (260 mg, rendimiento 37%). ¹H-RMN

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.59-0.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.23-1.40 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 2H), 4.58-4.61 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.97-4.99 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.16-7.59 (m, 8H), 12.15 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 372 (M+1)⁺.

Ejemplo 78

5 9-(1-Metil-1*H*-imidazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 78 A

3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (474 mg, 2 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol-5-carbaldehído (220 mg, 2 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol [sodio (184 mg, 8 mmol), etanol (10 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se extingió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1 a 3:7) para obtener 3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (170 mg, rendimiento 23%). LC-MS (ESI) *m/z*: 376 (M+1)⁺.

Ejemplo 78 B

9-(1-Metil-1*H*-imidazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (170 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (3 mL) y metanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La torta se filtró y se lavó con metanol (2 mL) para obtener un sólido de color blanco. El sólido se secó en vacío a 50 °C para obtener 9-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (70 mg, rendimiento 46%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.50 (s, 3H), 4.52-4.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.83-4.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.17-7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 5H), 7.56-7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 348 (M+1)⁺.

Ejemplo 79

9-(3-((Dietilamino)metil)fenil)-8-(4-((dietilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 4,4'-(3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8,9-diil)dibenzaldehído (200 mg, 0,5 mmol) y dietilamina (146 mg, 2,0 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (56 mg, 1,5 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(3-((dietilamino)metil)fenil)-8-(4-((dietilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco (76 mg, rendimiento 29%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.28-1.33 (m, 12H), 3.13-3.19 (m, 8H), 4.27 (s, 4H), 4.40-4.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.84-4.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.38-7.41 (m, 6H), 7.56-7.65 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 510 (M+1)⁺.

Ejemplo 80

9-(3-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

A una solución agitada de 3-(3-oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-5(9-il)benzaldehído (150 mg, 0,4 mmol) en diclorometano seco (10 mL) se añadió ácido acético seguido de 1-metilpiperazina (121 mg, 1,2 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (130 mg, 0,2 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 horas. El diclorometano se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo / metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco (22 mg, rendimiento 12%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 2.36-2.48 (m, 8H), 3.37-3.48 (dd, 2H), 4.30 (dd, 1H), 4.71 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.17-7.23 (m, 5H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.61-7.65 (t, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 452(M+1)⁺.

Ejemplo 81

8-(4-(4-(Ciclopropanocarbonil) piperazin-1-carbonil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 81 A

5 2-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

Se añadió 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (372,5 mg, 2,5 mmol), 4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)benzaldehído (645 mg, 2,5 mmol) y 1 g de MgSO₄ en 40 mL de diclorometano, y se agitó a reflujo durante la noche, a continuación la mezcla se evaporó bajo presión reducida y los residuos se secaron en vacío. Se obtuvieron 385 mg de (*E*)-4-(4-(4-(ciclopropanocarbonil) piperazin-1-carbonil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona. Una mezcla de (*E*)-4-(4-(4-(ciclopropanocarbonil) piperazin-1-carbonil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (385 mg, 0,92 mmol), benzaldehído (97,9 mg, 0,97 mmol), metanolato de sodio (199 mg, 3,68 mmol) y propionato de etilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo 20:1 a 5:1) para obtener 300 mg de 2-(4-(4-(ciclopropanocarbonil) piperazin-1-carbonil)fenil) -4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo. LC-MS (ESI) m/z: 538 (M+1)⁺.

Ejemplo 81 B

8-(4-(4-(Ciclopropanocarbonil) piperazin-1-carbonil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 0,55 mmol) y monohidrato de hidrazina (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta quedarse en 10 mL y a continuación se filtró; el filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco (4 mg, rendimiento 19%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.71-0.74 (m, 4H), 1.97 (t, 1H), 3.46-3.76 (m, 8H), 4.36 (dd, 1H), 4.83 (dd, 1H), 7.13-7.23 (m, 6H), 7.30 (d, 2H), 7.38 (t, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 12.17 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 520(M+1)⁺.

Ejemplo 82

9-Fenil-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 82 A

30 4-oxo-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(piridin-4-ilmetilenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,71 g, 7,18 mmol) y benzaldehído (837 mg, 7,9 mmol) en propionato de etilo (50 mL), se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol [sodio (660 mg, 28,7 mmol) en etanol (35 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extinguió con agua (20 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5: 1 a 1:1) para obtener 4-oxo-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (340 mg, rendimiento 13 %). LC-MS (ESI) m/z: 373 (M+1)⁺.

40 Ejemplo 82 B

9-Fenil-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 4-oxo-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (340 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (6 mL) y metanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente, se añadió agua. La torta se filtró y se lavó con agua (5 mL), a continuación con acetato de etilo, para obtener un sólido de color blanco. El sólido se secó en vacío a 50 °C para obtener 9-fenil-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (150 mg, rendimiento: 48 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4.38-4.40(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.84-7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 6H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.39-7.41 (d,

$J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51-7.52 (s, 1H), 7.59-7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.43-8.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H) 12.19 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 341 (M+1)⁺.

Ejemplo 83

9-Fenil-8-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona

- 5 La mezcla de 9-fenil-8-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona (150 mg, 0,4 mmol), HCl concentrado (0,6 mL) y óxido de platino (IV) monohidrato (40 mg) en metanol (30 mL) se purgó con 50 atm de hidrógeno a 50 °C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se filtró. El disolvente se eliminó en vacío para obtener un aceite crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 9-fenil-8-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona (95 mg, rendimiento 62%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 1.24-1.41 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.69-1.78(m, 2H), 1.98-2.01 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.67-2.86 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 3H), 4.18 (s, 1H), 7.05-7.08 (m, 3H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.31-7.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52-7.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19-8.24 (m, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H), 12.30 (s, 1H); LC-MS (m/z) 347 (M+1)⁺.

Ejemplo 84

9-Fenil-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona

15 Ejemplo 84 A

4-oxo-3-fenil-2-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

- 20 Se añadió 4-Aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (600 mg, 4 mmol), picolinaldehído (856 mg, 8 mmol) y 1 g de MgSO₄ en 40 mL de diclorometano, y la mezcla se agitó bajo reflujo durante la noche, a continuación la mezcla se evaporó bajo presión reducida y los residuos se secaron en vacío. Se obtuvo 476 mg de (*E*)-4-(piridin-2-ilmetilnamino)isobenzofuran-1(3H)-ona. Una mezcla de (*E*)-4-(piridin-2-ilmetilnamino) isobenzofuran-1(3H)-ona (476 mg, 2 mmol), benzaldehído (212 mg, 2 mmol), metanolato de sodio (432 mg, 8 mmol) y propionato de etilo (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo 20:1 a 5:1) para obtener 30 mg de 4-oxo-3-fenil-2-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo; rendimiento 5%. LC-MS (ESI) m/z : 459 (M+1)⁺.

Ejemplo 84 B

9-Fenil-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona

- 30 Una mezcla de 4-oxo-3-fenil-2-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (30 mg, 0,08 mmol) y monohidrato de hidrazina (1 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta 10 mL y a continuación se filtró, se obtuvo 10 mg de 9-fenil-8-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona, rendimiento 37%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.60 (d, 1H), 4.86-4.88 (m,1H), 5.21 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.08-7.17 (m, 4H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.77(s,1H); LC-MS (ESI) m/z : 341 (M+1)⁺.

Ejemplo 85

35 8-(4-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona

- 40 Una mezcla de 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (150 mg, 0,4 mmol), *N*-metil-piperazina (123 mg, 1,2 mmol) y ácido acético (120 mg, 1,2 mmol) en metanol (50 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (130 mg, 0,6 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona (36 mg, rendimiento 19%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.12-2.73 (br s, 8H), 3.47 (s, 2H), 4.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 6 H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.55-7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z : 452 (M+1)⁺.

45 Ejemplo 86

8,9-Bis(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 86 A

2-(4-(dimetoximetil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo, 2-(4-(dimetoximetil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo y 2,3-bis-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo

- 5 Una mezcla de (*E*)-4-(4-(dietoximetil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,36 g, 4 mmol), 4-fluorobenzaldehído (546 mg, 4,4 mmol), metanolato de sodio (864 mg, 16 mmol) y propionato de etilo (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 1:1) para obtener 440 mg de una
- 10 mezcla de 2-(4-(dimetoximetil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo, 2-(4-(dimetoximetil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo y 2,3-bis-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo.

Ejemplo 86 B

8,9-Bis(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 15 Una mezcla de 2-(4-(dimetoximetil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo, 2-(4-(dimetoximetil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo y 2,3-bis-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (440 mg) y monohidrato de hidrazina (20 mL) se agitó bajo temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta 10 mL y a continuación se filtró, se obtuvieron 400 mg de los productos crudos. A una solución de estos productos crudos (400
- 20 mg) en diclorometano, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se neutralizó con carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo 10:1 a 1:1) para obtener 4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (80 mg) y 8,9-bis(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (36 mg).
- 25 4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído: LC-MS (ESI) *m/z*: 368 (M+1)⁺. 8,9-bis(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona: ¹H-RMN(400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 4H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.20-7.20 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H). ¹⁹F-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -116.77, -118.23; LC-MS (ESI) *m/z*: 376 (M+1)⁺. sólido.
- 30

Ejemplo 87

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- Una mezcla de 4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (80 mg, 0,21 mmol), dimetilamina (47 mg, 1,04 mmol) y ácido acético (62 mg, 1,04 mmol) en metanol (50 mL) se agitó a
- 35 temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0,3 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (21 mg, rendimiento 24%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.82 (s, 6H), 4.26(s, 2H), 4.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.95 (m, 2H), 7.10-7.11 (m, 2 H), 7.23 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 4H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65(t, *J* = 8.0 Hz, 1H). ¹⁹F-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -77.09, -118.00; LC-MS (ESI) *m/z*: 415 (M+1)⁺.
- 40

Ejemplo 88

8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 88 A

- 45 2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una mezcla agitada de 4-fluorobenzaldehído (3 g, 20,4 mmol) y sulfato de sodio anhidro (29 g, 20,4 mmol) en diclorometano anhidro (200 mL) se añadió 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (3,04 g, 24,5 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se filtró y la torta se lavó con diclorometano (50 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con

50 éter de petróleo para obtener (*E*)-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (4,25 g, rendimiento 81%); LC-MS (ESI) *m/z*: 256 (M+1)⁺. Una mezcla de (*E*)-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (2,53 g, 10

mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (1,21 g, 11 mmol) en propionato de etilo (50 mL) se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etanóxido de sodio en etanol [sodio (1 g, 44 mmol) en etanol (30 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener 2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (210 mg, rendimiento 5%). LC-MS (ESI) m/z: 394 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 88 B

8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (210 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (10 mL) y metanol (10 mL) se agitó a 45 °C durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. La mezcla se filtró y se lavó con agua para obtener 8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (36 mg, rendimiento 19%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.42 (s, 3H), 4.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.43-7.44 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 12.17 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): -114.58; LC-MS (ESI) m/z: 362 (M+1)⁺.

Ejemplo 89

20 8,9-Bis(3-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 89 A

3-(Dietoximetil)benzaldehído

Una mezcla de isoftalaldehído (21,44 g, 160 mmol), cloruro de amonio (0,34 g, 6,38 mmol) en etanol anhidro (23,2 g, 480 mmol) se enfrió hasta 0 °C, a continuación se añadió ortoformiato de trietilo gota a gota. Después de la adición, la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante dos días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 200:1 a 100:1) para obtener 3-(dietoximetil)benzaldehído (25,4 g, rendimiento 76%) en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.23-1.27 (m, 6H), 3.53-3.67 (m, 4H), 5.58 (s, 1H), 7.52-7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74-7.77 (dd, *J*₁ = 7.6 Hz, *J*₂ = 3.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 209 (M+1)⁺.

Ejemplo 89 B

2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (298 mg, 2 mmol) y 3-(dietoximetil)benzaldehído (0,83 g, 4 mmol) en propionato de etilo (15 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol [sodio (184 mg, 8 mmol) en metanol (15 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para obtener una mezcla de 2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (370 mg en conjunto, rendimiento 33%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI) m/z: 562 (M+1)⁺, 576 (M+1)⁺.

Ejemplo 89 C

45 8,9-Bis(3-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2,3-bis(3-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo y 2,3-bis(1-(dietoximetil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (370 mg, 0,59 mmol) en monohidrato de hidrazina (5 mL) y metanol (5 mL), se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener 8,9-bis(3-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (250 mg, rendimiento 77%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.99-1.08

(m, 12H), 3.27-3.33 (m, 8H), 4.28-4.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.74-4.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.31-5.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.12-7.26 (m, 7H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.56-7.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 544(M+1)⁺.

Ejemplo 89 D

3,3'-(3-Oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8,8-diil)dibenzaldehído

- 5 Una mezcla de 8,9-bis(3-(dietoximetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (120 mg, 0,46 mmol) en ácido clorhídrico 3N (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se ajustó a un pH = 8 con carbonato de potasio. La suspensión resultante se filtró para obtener 3,3'-(3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8,8-diil)dibenzaldehído (160 mg, rendimiento 88%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.57-4.59 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.98-5.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20-7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 5H), 7.60-7.77 (m, 5H), 7.89 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 12.08 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 396(M+1)⁺.

Ejemplo 89 E

8,9-Bis(3-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

- 15 Una mezcla de 3,3'-(3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8,8-diil)dibenzaldehído (60 mg, 0,16 mmol) y una solución de dimetilamina al 32% (135 mg, 0,96 mmol) en metanol (10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (18,2 mg, 0,48 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 8,9-bis(3-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (18,6 mg, rendimiento 26%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.61-2.67 (m, 12H), 4.10-4.15 (m, 4H), 4.25-4.27 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.67-4.69 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.05-7.29 (m, 7H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z : 454(M+1)⁺.

Ejemplo 90

- 25 9-(3-((Ciclopropilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

- 30 Una mezcla de 3-(3-oxo-8-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-9-il)benzalaldehído (70 mg, 0,19 mmol) y ciclopropanamina (32,55 mg, 0,57 mmol) en metanol anhidro (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió borohidruro de sodio (10,82 mg, 0,286 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se extrajo con ácido clorhídrico 1N (20 mL), la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N (20 mL). Las capas acuosas combinadas se ajustaron a un pH = 9 con carbonato de potasio, se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener 9-(3-((ciclopropilamino)metil)fenil)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (15 mg, rendimiento 19%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.19-0.29 (m, 4H), 1.74-1.80 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 4.16-4.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.60-4.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.88-6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 6H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.42-7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48-7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z : 408(M+1)⁺.

Ejemplo 91

- 40 8-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

- 45 Una mezcla de 3-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzalaldehído (50 mg, 0,14 mmol) y solución metanólica 1M de dimetilamina (0,5 ml, 0,41 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (13 mg, 0,20 mmol) y ácido acético (40,8 mg, 0,68 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se resolvió con ácido clorhídrico 1N y se lavó con acetato de etilo. El licor madre se ajustó a un pH = 8 y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se eliminó para obtener 8-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (34 mg, rendimiento 64%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.17 (s, 6H), 3.17-3.41 (q, 2H), 4.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.13-7.25 (m, 8H), 7.55-7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z : 397 (M+1)⁺.

Ejemplo 92

8-(3-(Morfolinometil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (40 mg, 0,11 mmol), morfolina (28 mg, 0,33 mmol) y ácido acético (33 mg, 0,55 mmol) en metanol (50 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (35 mg, 0,16 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se resolvió con ácido clorhídrico 1N y se lavó con acetato de etilo. El licor madre se ajustó a un pH = 8 y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se eliminó para obtener 8-(3-(morfolinometil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (31 mg, rendimiento 66%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.23-2.24 (m, 4H), 3.32-3.43 (q, 2H), 4.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 6 H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.55-7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 439(M+1)⁺.

Ejemplo 93

8-(4-(Azetidín-1-ilmetil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 93A

15 2-(4-(dietoximetil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una solución de (*E*)-4-(4-(dietoximetil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (10,8 g, 31,9 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (3,95 g, 31,9 mmol) en propionato de etilo (150 mL) se añadió etóxido de sodio (8,66 g, 127,4 mmol, en etanol (60 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 1:1) para obtener el producto crudo (4,2 g, rendimiento 26%). LC-MS (ESI) *m/z*: 492 (M+1)⁺.

Ejemplo 93B

8-(4-(Dietoximetil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

El compuesto crudo 2-(4-(dietoximetil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (4,2 g, 8,54 mmol) y monohidrato de hidrazina (5 mL) se añadieron en metanol (60 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de 40 mL y a continuación se filtró para obtener el compuesto del título crudo (3,0 g, rendimiento 76%). LC-MS (ESI) *m/z*: 460 (M+1)⁺.

Ejemplo 93C

30 4-(9-(4-Fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído

A una solución de 8-(4-(dietoximetil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona cruda (3,0 g, 6,53 mmol) en agua (10 mL) se añadió ácido clorhídrico (1N, 50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla se neutralizó con carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el compuesto crudo del título (2,5 g, rendimiento 98%). LC-MS (ESI) *m/z*: 386 (M+1)⁺.

Ejemplo 93 D

8-(4-(Azetidín-1-ilmetil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

A una solución agitada de 4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído crudo (930 mg, 2,42 mmol) en DCM (120 mL), se añadió ácido acético (0,3 mL) seguido por azetidina (670 mg, 11,8 mmol), y después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH(OAc)₃ (764 mg, 3,62 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 6 horas. El DCM se eliminó bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de ácido clorhídrico (5 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa acuosa se neutralizó con carbonato de potasio y se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (500 mg, rendimiento 49%). LC-MS (ESI) *m/z*: 427 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 2.24-2.49 (m, 2H), 3.85-4.02 (m, 4H), 4.25 (d, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.80 (d, 1H) 7.03 (t, 2H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 5H), 7.47 (s, 1H), 7.59 (t, 1H) 10.64 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).

Ejemplo 94

5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 94A

7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

- 5 A una solución de (*E*)-6-fluoro-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (4 g, 14,6 mmol) y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (4,1 g, 36,9 mmol) en propionato de etilo (220 mL), se añadió EtONa ((sodio 940 mg, 40,9 mmol), en 70 mL de etanol) a 37 °C, a continuación la mezcla se agitó a 40 °C durante 6 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). El extracto se concentró hasta secarlo para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano: metanol = 200:1 a 100:1) para obtener un sólido de color verde (1,02 g, rendimiento 14%). LC-MS (ESI) *m/z*: 413 (M+1)⁺.
- 10

Ejemplo 94B

5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 15 A una solución de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (840 mg, 2,04 mmol) en metanol (2 mL), se añadió monohidrato de hidrazina (1 mL), y la mezcla se agitó bajo 25 °C durante 10 horas. A continuación, la mezcla se filtró para obtener un sólido de color blanco (650 mg, rendimiento 84%). LC-MS (ESI) *m/z*: 381 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.66 (s, 3H), 4.97-5.04 (m, 2H), 6.91-6.94 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.06-7.09 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 12.35 (s, 1H)

Ejemplo 95

9-(1-Metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 95A

3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

- 25 A una solución de (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,78 g, 7,5 mmol) y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (1,01 g, 9,16 mmol) en propionato de etilo (110 mL), se añadió EtONa (sodio (490 mg, 21 mmol) en 35 mL de etanol) a 40 °C, a continuación la mezcla se agitó a 41 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano: metanol = 200:1 a 50:1) para obtener un sólido de color verde (400 mg, rendimiento 14%). LC-MS (ESI) *m/z*: 377 (M+1)⁺.

Ejemplo 95B

9-(1-Metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 35 A una solución de 3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (400 mg, 1,06 mmol) en metanol (8 mL), se añadió monohidrato de hidrazina (0,5 mL) y la mezcla se agitó a continuación a 25 °C durante 10 horas. La mezcla se filtró para obtener un sólido de color blanco (110 mg, rendimiento 30%). LC-MS (ESI) *m/z*: 345 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.77 (s, 3H), 4.48-4.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.16-5.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.54-7.58 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 12.23 (s, 1H).

Ejemplo 96

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 96A

- 40 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una solución de (*E*)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (2,21 g, 7,5 mmol) y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (1,01 g, 9,16 mmol), y propionato de etilo (110 mL), se añadió rápidamente EtONa (sodio (490 mg, 21 mmol) en 35 mL de etanol) a 40 °C, y a continuación la mezcla se agitó a 45 °C durante 3

horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida, se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3) y a continuación el extracto se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano: metanol = 100:1 a 10:1) para obtener un sólido de color verde (510 mg, rendimiento 16%). LC-MS (ESI) m/z: 434 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 96B

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

A una solución de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (506 mg, 1,17 mmol) en metanol (3 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (1 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla se filtró para obtener un sólido de color blanco (225 mg, rendimiento 48%). LCMS (ESI) m/z: 402 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.10 (s, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.88-4.92 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.54-7.62 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).

Ejemplo 97

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

15 Ejemplo 97A

2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una solución de (*E*)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (2,34 g, 7,5 mmol) y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (1,01 g, 9,16 mmol) en propionato de etilo (110 mL) se añadió EtONa (sodio (500 mg, 21 mmol) en 35 mL de etanol) a 40 °C, a continuación la mezcla se agitó a 48 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida, se extrajo con acetato de etilo (250 mL x 3) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano: metanol = 50:1 a 10:1) para obtener un sólido de color verde (160 mg; rendimiento 4,7%). LC-MS (ESI) m/z: 452 (M+1)⁺.

Ejemplo 97B

25 8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

A una solución de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (160 mg, 0,35 mmol) en metanol (2 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg, rendimiento 30%). LC-MS (ESI) m/z: 420 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.10 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.91-4.99 (m, 2H), 6.91-6.95 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.08 (dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35-7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

Ejemplo 98

35 8-(4-Fluorofenil)-9-metil-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 98A

2-(4-fluorofenil)-3-metil-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una solución de 2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,25 mmol) y carbonato de potasio (70 mg, 0,51 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de yodometano (0,1 mL) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) gota a gota a 0 °C durante 1 hora, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y a continuación la extracción se evaporó para obtener el producto crudo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (80 mg, rendimiento 77%). LC-MS (ESI) m/z: 409 (M+1)⁺.

45 Ejemplo 98B

8-(4-Fluorofenil)-9-metil-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-3-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (80 mg, 0,19 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (5 mL) y metanol (1 mL) se agitó bajo reflujo durante la noche. La solución resultante se enfrió y se filtró, la torta se lavó con metanol (2 mL) para obtener un sólido de color blanco, se secó en vacío a 55 °C para obtener el compuesto del título (40 mg, rendimiento 54%). LC-MS (ESI) m/z: 377 (M+1)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.83 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.11-7.169 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.60-7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 12.40 (s, 1H).

Ejemplo 99

10 8-(4-Fluorofenil)-9-(1,4,5-trimetil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 99A

1,4,5-Trimetil-1H-imidazol

A una suspensión fría de formaldehído (21 mL, 0,3 mol), clorhidrato de metilamina (36,5 g, 540 mmol) e hidróxido de amonio (150 mL) se añadió butanodiona (15,8 mL, 180 mmol) y la mezcla se agitó a continuación a 100 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (diclorometano / metanol = 100:1) para obtener 1,4,5-trimetil-1H-imidazol. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,11 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 7,28 (s, 1H).

Ejemplo 99B

20 1,4,5-Trimetil-1H-imidazol-2-carbaldehído

A una solución de 1,4,5-trimetil-1H-imidazol (550 mg, 5 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 mL) se añadió gota a gota n-BuLi (3 mL, 2,5 M en hexano) a -40 °C. Después de agitar durante 2 horas a esta temperatura, a la solución se añadió DMF seco (840 mg, 11,5 mmol) a -70 °C. La suspensión resultante de color amarillo se agitó a -70 °C durante 1 hora, a continuación a 0 °C durante 0,5 horas y se extinguió con agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ antes de la evaporación para obtener un residuo oleoso. El residuo se purificó mediante columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener 340 mg de un sólido de color blanco, rendimiento: 50%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.21 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 9.66 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 138(M+1)⁺.

Ejemplo 99C

30 2-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-(1,4,5-trimetil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto (*E*)-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (510 mg, 2,0 mmol) y 1,4,5-trimetil-1H-imidazol-2-carbaldehído (304 mg, 2,2 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (184 mg, 8,0 mmol) en etanol (10 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se extinguió con agua (20 mL) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3), a continuación la extracción se lavó con agua, salmuera y se evaporó, el producto crudo se purificó mediante cromatografía para obtener un sólido de color amarillo (150 mg, rendimiento: 18%). LC-MS (ESI) m/z: 421 (M+1)⁺.

Ejemplo 99D

40 8-(4-Fluorofenil)-9-(1,4,5-trimetil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-(1,4,5-trimetil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (150 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (85%, 3 mL) y metanol (5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La suspensión resultante se filtró y se lavó con agua (20 mL) y metanol (5 mL) para obtener un sólido de color blanco. El sólido se secó en vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (90 mg, rendimiento 65%): ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.91-1.96 (d, J = 18 Hz, 6H), 3.25 (s, 3H), 4.59-4.62 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.92-4.95 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.36-7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.54-7.58 (t, J = 8 Hz, 1H), 12.13 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 390 (M+1)⁺.

Ejemplo 100

8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 100A

(1*H*-1,2,3-Triazol-4-il)metanol

- 5 Se añadió TMSN₃ (24,8 g, 214 mmol) a una solución de CuI (1,4 g, 0,4 mol) y prop-2-in-1-ol (8,0 g, 142,4 mmol) en DMF (160 mL) y metanol (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un florisilo corto y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, prelavada con trietilamina, éter de petróleo: acetato de etilo 1:3 a 1:5) para obtener el compuesto del título (12,7 g, 90%) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 4.09 (m, 2H), 4.48-4.10 (m, 1H), 5.21-5.24 (m, 1H), 7.62 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 100 (M+1)⁺.
- 10

Ejemplo 100B

(1-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol

- 15 A una solución de (1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (5,0 g, 51,5 mmol) y K₂CO₃ (8,5 g, 62 mmol) en MeCN (190 mL) se añadió metil yodo (3,8 ml) gota a gota a 0 °C. A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la solución de reacción se filtró y se ajustó a un pH = 6 con ácido acético, a continuación el disolvente se evaporó para obtener el compuesto del título (5,6 g, rendimiento 98%) en forma de un aceite de color amarillo y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: 114 (M+1)⁺.

Ejemplo 100C

- 20 1-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído

- (1-Metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (5,6 g, 50 mmol) y dióxido de manganeso activado (55 g, 65 mmol) se disolvió en acetona (130 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró, el disolvente se evaporó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo 5:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (1,1 g, rendimiento 20%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 4.13 (m, 3H), 8.81 (s, 1H), 10.02 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 112 (M+1)⁺.
- 25

Ejemplo 100D

2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

- 30 Una mezcla de (*E*)-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (698 mg, 2,7 mmol) y 1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (334 mg, 3 mmol) en propionato de etilo (35 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etanolato de sodio en etanol (sodio (248 mg, 10,8 mmol) en etanol (15 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener un producto crudo, que a continuación se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (426 mg, rendimiento 39%). LC-MS (ESI) m/z: 395 (M+1)⁺.
- 35

Ejemplo 100 E

8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 40 Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (113 mg, 0,28 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (4 mL) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con agua, éter de petróleo y acetato de etilo para obtener el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento 39%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 3.93 (s, 3H), 4.50-4.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96-4.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.55-7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 363 (M+1)⁺.

- 45 Ejemplo 101

N,N-Dimetil-4-(9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzamida

Ejemplo 101A

4-Formil-*N,N*-dimetilbenzamida

5 A una suspensión de ácido 4-formilbenzoico (4,00 g, 26,7 mmol) en DCM seco (8 mL) se añadió cloruro de tionilo (2,92 g, 40,0 mmol) y DMF (0,6 mL) gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarla, esta mezcla se añadió a dimetilamina al 33% en agua (10,5 mL, 72 mmol) gota a gota durante 15 minutos en un baño de agua helada, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. El disolvente se evaporó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento 53%) en forma de un sólido de color amarillo.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 2.86 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 10.04 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 178 (M+1)⁺.

Ejemplo 101B

(*E*)-*N,N*-dimetil-4-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilimino)metil)benzamida

15 Se añadió 4-Aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (2,10 g, 14,1 mmol), 4-formil-*N,N*-dimetilbenzamida (2,50 g, 14,1 mmol) y MgSO₄ seco (9,84 g, 82 mmol) a acetonitrilo (170 mL), y se agitó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recristalizó para obtener 3,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.01 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.38-7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 3H), 7.80-7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96-7.98 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 308 (M+1)⁺.

20 Ejemplo 101C

2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

25 Se añadió (*E*)-*N,N*-Dimetil-4-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilimino)metil)benzamida (924 mg, 3,0 mmol), 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (363 mg, 3,3 mmol), sodio (276 mg, 12 mmol) en etanol (30 mL) y propionato de etilo (45 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 20:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (500 mg, rendimiento 37%). LC-MS (ESI) *m/z*: 447 (M+1)⁺.

Ejemplo 101D

30 *N,N*-dimetil-4-(9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzamida

35 Se añadió 2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (500 mg, 1,12 mmol) y monohidrato de hidrazina (8 mL) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener el compuesto del título (90 mg, rendimiento 19%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.86 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.66-4.69 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.96-4.99 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.45 (m, 6H), 7.56-7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 12.18 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 415 (M+1)⁺.

Ejemplo 102

9-(4,5-Dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 102A

40 lisotiocianatometano

45 A una solución de clorhidrato de metilamina (61 g, 0,9 mol) en 100 mL de agua se añadió disulfuro de carbono (68,5 g, 0,9 mol). La mezcla se enfrió a 10 °C, se añadió una solución fría de hidróxido de sodio (72 g, 1,8 mol) en agua (160 mL) gota a gota durante un período de 30 minutos. Después de la adición, la temperatura interna aumentó a 85 °C de forma gradual. La solución se mantuvo a esta temperatura durante 1,5 horas. La solución de color rojo brillante se enfrió a 35 °C-40 °C y se añadió clorocarbonato de etilo (98 g, 0,9 mol) durante un período de 1 hora con agitación. La agitación continuó durante 30 minutos después de la adición. La mezcla se dejó reposar durante la

noche. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló bajo presión atmosférica. La fracción, que llega a ebullición a 115-120 °C, se recogió en forma de un cristal incoloro (40 g, rendimiento 61%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.29 (s, 3H).

Ejemplo 102B

5 2-Acetil-N-metilhidrazincarbotioamida

A una solución agitada de acetohidrazida (3,7 g, 50 mmol) en metanol (30 mL) se añadió una solución del compuesto isotiocianatometano (3,65 g, 50 mmol) en metanol (50 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para obtener el producto crudo (7 g) en forma de un sólido de color blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: 148 (M+1)⁺.

Ejemplo 102C

3,4-Dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiona

A una solución agitada de 2-acetil-N-metilhidrazincarbotioamida cruda (7 g, 47,6 mmol) en etanol (100 mL) se añadió trietilamina (14,4 g, 143 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche y a continuación se concentró para obtener el compuesto del título (4,2 g, rendimiento 65% para dos etapas) en forma de un sólido de color blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.28 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 13.40 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 130 (M+1)⁺.

Ejemplo 102D

3,4-Dimetil-4*H*-1,2,4-triazol

Una suspensión de 3,4-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiona (4,2 g, 32,5 mmol) en diclorometano (72 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (16,9 mL, 149,5 mmol) en ácido acético (44 mL) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió con agua (20 mL), se trató con hidróxido de sodio acuoso a un pH = 12, se extrajo con diclorometano (80 mL x 8). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento 73%) en forma de un sólido de color marrón. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.47 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 8.09 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 98 (M+1)⁺.

Ejemplo 102E

(4,5-Dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol

Una mezcla de 3,4-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol (2,3 g, 23,7 mmol) y formalina (5 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano / metanol = 200:1 a 15:1) para obtener el compuesto del título (2,48 g, rendimiento 82%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.52-4.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.49-5.51 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 128 (M+1)⁺.

35 Ejemplo 102F

4,5-Dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído

Se agitó una mezcla de (4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol (2,48 g, 19,5 mmol) y óxido de manganeso (IV) (17,8 g, 204,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (72 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y la torta se lavó con diclorometano (100 mL x 3). El filtrado combinado se concentró para obtener el compuesto del título (1,6 g, rendimiento 66%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.54 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 10.06 (s, 2H). LCMS (ESI) m/z: 126 (M+1)⁺.

Ejemplo 102G

3-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (237 mg, 1 mmol) y 4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (150 mg, 1,2 mmol) en propionato de etilo (10 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una

solución de etóxido de sodio en etanol [sodio (92 mg, 4 mmol) en etanol (5 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 10 °C durante 5 horas, a continuación 30 °C durante 2,5 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1, luego acetato de etilo / metanol = 15:1) para obtener el compuesto del título (60 mg, rendimiento: 15%). LC-MS (ESI) m/z: 391 (M+1)⁺.

5

Ejemplo 102H

9-(4,5-Dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

10 Una mezcla de 3-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (60 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (1 mL) y metanol (3 mL) se agitó a 10 °C durante 2,5 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6 mg, rendimiento: 11 %). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.33 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.79-4.81(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.99-5.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.45-7.48(m, 2H), 7.59-7.67 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 359 (M+1)⁺.

15

Ejemplo 103

9-(4,5-Dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-8-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 103A

3-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

20 Una mezcla de (*E*)-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (510 mg, 2 mmol) y 4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (275 mg, 2,2 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (184 mg, 8 mmol) en etanol (10 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 10 °C durante 2 horas, a continuación a 30 °C durante 4 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 3:1, a continuación acetato de etilo / metanol = 30:1) para obtener el compuesto del título (170 mg, rendimiento: 21%). LC-MS (ESI) m/z: 409 (M+1)⁺.

25

Ejemplo 103B

30 9-(4,5-Dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-8-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (170 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (1 mL) y metanol (3 mL), se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (40 mg, rendimiento: 26%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 2.23 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.78-4.80(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.99-5.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.47-7.51(m, 2H), 7.57-7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 12.19 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 377 (M+1)⁺.

35

Ejemplo 104

2-Fluoro-*N,N*-dimetil-5-(9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzamida

Ejemplo 104A

40 5-(Dietoximetil)-2-fluorobenzonitrilo

A una solución agitada de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (5,96 g, 40 mmol) en etanol (5,6 g, 120 mmol) se añadió cloruro de amonio (85,6 mg, 1,6 mmol). Después de la adición, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió ortoformiato de trietilo (6,52 g, 44 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, a continuación se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo (20 mL x 2). El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (8,8 g, rendimiento 98%) en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.22-1.29 (m, 6H), 3.50-3.70 (m, 4H), 5.50 (s, 1H), 7.19-7.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.76-7.78 (dd, *J*₁ = 6.4 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 224 (M+1)⁺.

45

Ejemplo 104B

Ácido 2-fluoro-5-formilbenzoico

Una mezcla de 5-(dietoximetil)-2-fluorobenzonitrilo (8,8 g, 39,5 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 3N (100 mL) se calentó a 90 °C y se agitó durante 8 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 3N a un pH = 2 y a continuación se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para obtener ácido 2-fluoro-5-formilbenzoico (6,6 g, rendimiento 99%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34-7.39 (dd, *J*₁ = 10 Hz, *J*₂ = 8.4 Hz, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H), 8.57-8.59 (dd, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 10.04 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 169 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 104C

2-Fluoro-5-formil-N,N-dimetilbenzamida

A la solución de ácido 2-fluoro-5-formilbenzoico (3 g, 17,8 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (2,0 mL, 26,7 mmol) lentamente a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción fría se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución se enfrió a 0 °C, se añadió dimetilamina (solución del 40% en peso de agua, 5 mL) lentamente, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se lavó con agua y salmuera, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó para obtener el producto deseado (2,4 g, rendimiento 76%). LC-MS (ESI) m/z: 196 (M+1)⁺.

Ejemplo 104D

(E)-2-fluoro-*N,N* dimetil-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilimino)metil)benzamida

Una solución de 2-fluoro-5-formil-*N,N* dimetilbenzamida (2,38 g, 12,2 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,82 g, 12,2 mmol), sulfato de magnesio anhidro (14,67 g, 122 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. La solución se filtró y se eliminó en vacío. El producto crudo se recristalizó con isopropanol para obtener el compuesto del título (1,5 g, rendimiento: 37%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.91-2.92 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H), 3.07 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.52-7.56 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 8.83 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 327 (M+1)⁺.

Ejemplo 104E

2-(3-(dimetilcarbamoil)-4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (110 mg, 1,0 mmol) y *(E)*-2-fluoro-*N,N*-dimetil-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilimino)metil)benzamida (300 mg; 0,92 mmol) en propionato de etilo (10 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (85 mg, 3,68 mmol) en etanol (5 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se extinguió con agua (20 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces, se lavó con agua, salmuera, a continuación la extracción se evaporó, el producto crudo se purificó mediante cromatografía para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se secó en vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (130 mg, rendimiento: 30%). LC-MS (ESI) m/z: 465 (M+1)⁺.

Ejemplo 104F

2-Fluoro-*N,N*-dimetil-5-(9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzamida

Una mezcla del compuesto 2-(3-(dimetilcarbamoil)-4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (130 mg) en monohidrato de hidrazina (85%, 2 mL) y metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró y se lavó con agua (20 ml) y metanol (5 ml) para obtener un sólido de color blanco. El sólido se secó en vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (30,0 mg, rendimiento 30%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.72 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.67-4.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.95-4.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.72-6.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.89-6.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.56-7.60 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 12.17 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 433 (M+1)⁺.

Ejemplo 105

8-(4-Clorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 105A

(E)-4-(4-Clorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona

A una mezcla agitada de 4-clorobenzaldehído (2,3 g, 16,1 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (16 g, 134 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 ml), se añadió 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (2 g, 13,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo (50 mL x 3). El filtrado se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter de petróleo y se recristalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto del título (2 g, rendimiento: 55%). LC-MS (ESI) m/z: 272 (M+1)⁺.

Ejemplo 105B

10 2-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (E)-4-(4-clorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (500 mg, 1,85 mmol) y N-metil-2-imidazolcarbaldehído (222 mg, 2,1 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (174 mg, 7,4 mmol) en etanol (10 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (150 mg, rendimiento 20%). LC-MS (ESI) m/z: 410 40 (M+1)⁺.

20 Ejemplo 105C

8-(4-Clorofenil)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 2-(4-clorofenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,37 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (4 ml) y metanol (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (89 mg, rendimiento: 65%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.44 (s, 3H), 4.69 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 4.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.16 (d, J=8 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 6H), 7.56-7.60 (m, 1H), 12.19 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 378 (M+1)⁺.

Ejemplo 106

9-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 106A

30 (E)-4-(4-(Trifluorometil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona

A una mezcla agitada de 4-(trifluorometil)benzaldehído (2,8 g, 16,1 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (16 g, 134 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 mL), se añadió 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (2 g, 13,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo (50 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter de petróleo y se recristalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto del título (2,8 g, rendimiento: 68%). LCMS (ESI) m/z: 306 (M+1)⁺.

Ejemplo 106B

3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (E)-4-(4-(trifluorometil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (1 g, 3,28 mmol) y N-metil-2-imidazolcarbaldehído (400 mg, 3,61 mmol) en propionato de etilo (40 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (31 mg, 13,1 mmol) en etanol (10 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (150 mg, rendimiento 8%). LC-MS (ESI) m/z: 444 (M+1)⁺.

Ejemplo 106C

9-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,34 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (4 ml) y metanol (6 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (25 mg, rendimiento: 18%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.46 (s, 3H), 4.81 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz 2H), 7.58-7.69 (m, 5H), 12.22 (d, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 412 (M+1)⁺.

Ejemplo 107

10 8-(4-Fluorofenil)-9-(tiazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 107A

2-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-(tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,88 g, 7,37 mmol) y tiazol-2-carbaldehído (1 g, 8,8 mmol) en propionato de etilo (50 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (678 g, 29 mmol) en etanol (30 mL)) se añadió gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1 a 1:10) para obtener el compuesto crudo (180 mg). LC-MS (ESI) *m/z*: 397 (M+1)⁺.

Ejemplo 107B

8-(4-Fluorofenil)-9-(tiazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-(tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (180 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (10 mL) y metanol (10 mL) se agitó a 45 °C durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. La mezcla se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (3 mg, rendimiento: 2%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, 2H), 7.21 (d, 1 H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.74 (d, 1H); ¹⁹F-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -116.36 (s); LC-MS (ESI) *m/z*: 365 (M+1)⁺.

Ejemplo 108

30 9-(1-Etil-1*H*-imidazol-2-il)-8-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 108A

3-(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (765 mg, 3 mmol) y N-etil-2-imidazolcarbaldehído (372 mg, 3 mmol) en propionato de etilo (45 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio (sodio (276 mg, 12 mmol) en etanol (45 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 25:1 a 5:1) para obtener el compuesto del título (90 mg, rendimiento: 7%). LC-MS (ESI) *m/z*: 408 (M+1)⁺.

Ejemplo 108B

Síntesis de 9-(1-Etil-1*H*-imidazol-2-il)-8-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (90 mg, 0,22 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (4 mL) y metanol (10 mL) se agitó durante 4 horas a

temperatura ambiente. El metanol se eliminó bajo presión reducida. La mezcla se filtró y se lavó con agua para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (38,5 mg, rendimiento: 47%). ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ (ppm): 1.06-1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.74-3.78 (m, 2H), 4.60-4.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.98-5.01 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.91-7.02 (m, 4H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z*: 376 (M+1)⁺.

Ejemplo 109

8-(4-((4-Etil-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

A una solución agitada de 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (86 mg, 0,23 mmol) en DCM seco (15 mL), se añadió HOAc seguido de 1-etil-2-metilpiperazina (90 mg, 0,7 mmol), después de la adición la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (85 mg, 1,4 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 12 horas. Se eliminó el DCM bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, rendimiento 71%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.30 (t, 3H), 1.42 (m, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.47-3.56 (m, 6H), 3.80 (t, 2H), 4.46 (m, 3H) 4.91 (m, 10H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.30-7.32 (m, 3H), 7.46-7.48 (m, 3H), 7.59(m, 1H), 7.69 (t,1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 552(M+1)⁺.

Ejemplo 110

8-(4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (200 mg, 0,52 mmol), *N*-etilpiperazina (209 mg, 1,56 mmol) y ácido acético (156 mg, 2,6 mmol) en diclorometano (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (165 mg, 0,78 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se eliminó diclorometano bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (96 mg, rendimiento 33%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.37-1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.47-3.86 (m, 8H), 4.36-4.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.80-4.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.63-7.67(m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

4-(9-(4-Fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)-*N,N*-dimetilbenzamida

Ejemplo 111A

2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Se añadió el compuesto (*E*)-*N,N*-dimetil-4-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilimino)metil)benzamida (1,36 g, 4,4 mmol), 4-fluorobenzaldehído (600 mg, 4,84 mmol), sodio (405 mg, 17,6 mmol), etanol (40 mL) y propionato de etilo (66 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 20:1 a 5:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido (490 mg, rendimiento 22%). LC-MS (ESI) *m/z*: 461 (M+1)⁺.

Ejemplo 111B

4-(9-(4-Fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)-*N,N*-dimetilbenzamida

Una mezcla de 2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (490 mg, 1 mmol) y monohidrato de hidrazina (15 mL) se agitó a 40 °C durante 3 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener el compuesto del título (110 mg, rendimiento 24%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.82 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 4.36-4.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.78-4.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.56-7.60 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 12.17 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 429 (M+1)⁺.

Ejemplo 112

4-(8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)-*N,N*-dimetilbenzamida

Ejemplo 112A

2-(4-(dietoximetil)fenil)-3-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

5 A una mezcla de 4-formil-*N,N*-dimetilbenzamida (960 mg, 5,42 mmol), (*E*)-4-(4-(dietoximetil)benzilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,84 g, 5,42 mmol) y metóxido de sodio (499 mg, 21,7 mmol), se añadió propionato de etilo (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con EtOAc (100 mL x 4) y se concentró. Con este proceso se obtuvo el producto crudo (250 mg). LC-MS (ESI) *m/z*: 545 (M+1)⁺.

Ejemplo 112B

10 4-(8-(4-(Dietoximetil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)-*N,N*-dimetilbenzamida

15 Se añadió 2-(4-(dietoximetil)fenil)-3-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (250 mg, 0,46 mmol) y monohidrato de hidrazina (85%, 5 mL) en MeOH (15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida hasta un volumen de 15 mL y a continuación se filtró; el filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (180 mg, rendimiento 76%). LC-MS (ESI) *m/z*: 513 (M+1)⁺.

Ejemplo 112C

4-(8-(4-Formilfenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)-*N,N*-dimetilbenzamida

20 A una solución de 4-(8-(4-(dietoximetil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)-*N,N*-dimetilbenzamida (180 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se añadió ácido trifluoroacético (5 mL), y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (140 mg, rendimiento 91%). LC-MS (ESI) *m/z*: 439 (M+1)⁺.

Ejemplo 112D

4-(8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)-*N,N*-dimetilbenzamida

25 A una solución agitada de 4-(8-(4-formilfenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-9-il)-*N,N*-dimetilbenzamida (140 mg, 0,32 mmol) en DCM seco (20 mL), se añadió ácido acético seguido de dimetilamina (57 mg, 1,3 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (102 mg, 0,48 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 12 horas. Se eliminó el DCM bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento 10%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.19 (dd, 6H), 2.93 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.40 (dd, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.16-7.19 (m, 5H), 7.23-7.26 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.61 (t, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 468(M+1)⁺.

30

Ejemplo 113

9-(4-Fluorofenil)-8-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

35 Una mezcla de 4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (150 mg, 0,39 mmol), *N*-metilpiperazina (117 mg, 1,17 mmol) y ácido acético (117 mg, 1,95 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (124 mg, 0,58 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se eliminó el diclorometano bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (48 mg, rendimiento 22%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.02 (s, 3H), 3.60-3.81 (m, 8H), 4.36-4.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.80-4.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.64-7.68(m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 470 (M+1)⁺.

40

Ejemplo 114

45 9-(4-Fluorofenil)-8-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 114A

4-(4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Una mezcla de 4-(9-(4-5 fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (150 mg, 0,39 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (218 mg, 1,17 mmol) y ácido acético (117 mg, 1,95 mmol) en diclorometano (20 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (124 mg, 0,58 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El diclorometano se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener el compuesto del título (70 mg, rendimiento 32%). LC-MS (ESI) m/z: 556 (M+1)⁺.

Ejemplo 114B

9-(4-Fluorofenil)-8-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

15 La mezcla de 4-(4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftafazin-8-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,12 mmol) en una solución de HCl (g), en acetonitrilo (saturado, 10 mL) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se filtró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener el compuesto del título en forma de una sal de clorhidrato (35 mg, rendimiento 60%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.63-2.64 (m, 4H), 3.19-3.21 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 4.29-4.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69-4.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 5H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H). LC-MS (ESI) m/z: 456 (M+1)⁺.

Ejemplo 115

9-(4-fluorofenil)-8-(4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 115A

2-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-terc-butilo

25 A la solución de 2-metil-piperazina (2,0 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) a 0 °C, se añadió cloroformiato de bencilo (3,0 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió a continuación a 0 °C y se añadió diisopropiletilamina (4,5 mL), y se continuó con (Boc)₂O (4,8 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se eliminó el disolvente mediante evaporación rotativa. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc: hexano = 1 : 9) para obtener un producto intermedio oleoso (4,8 g, 72%). LC-MS (ESI) m/z: 357 (M+23)⁺.

Ejemplo 115B

2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

35 A una solución de 2-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-terc-butilo (4,8 g, 14,4 mmol) en metanol (25 mL), se añadió 480 mg de Pd/C al 10% y se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Se filtró y se concentró para dar el producto del título (2,8 g, rendimiento 97%) en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.74-2.78 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 3H), 3.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 201 (M+1)⁺.

Ejemplo 115C

40 4-(4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Una mezcla de 4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (200 mg, 0,52 mmol) y 2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (311 mg, 1,56 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se añadió NaBH₃CN (129 mg, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 5 horas. Se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (70 mg, rendimiento 24%). LC-MS (ESI) m/z: 570 (M+1)⁺.

Ejemplo 115D

9-(4-fluorofenil)-8-(4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 4-(4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)encil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,123 mol) en 2 ml de HCl-acetonitrilo se agitó durante 2 horas. Se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento 52%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.49 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 1.83 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.32 (s, 3 H), 4.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.97- 7.01 (m, 2H), 7.13- 7.24 (m, 7H), 7.37- 7.41 (m, 2H), 7.55- 7.59 (m, 1H), 12.15 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 470 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 116

4-(8-(4-Fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-9-il)-*N,N*-dimetilbenzamida

Ejemplo 116A

3-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Se añadió sodio (115 mg, 5 mmol) a EtOH (10 mL) para obtener etóxido de sodio. (*E*)-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (500 mg, 1,96 mmol) y 4-formil-*N,N*-dimetilbenzamida (382 mg, 2,16 mmol) se disolvieron en propionato de etilo (10 mL) y se añadió la solución de etóxido de sodio gota a gota a la mezcla a 0 °C, a continuación la mezcla se calentó a 30 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (MeOH: DCM 1:25) para obtener el compuesto del título (400 mg, rendimiento 44%). LC-MS (ESI) *m/z*: 461 (M+1)⁺.

Ejemplo 116B

4-(8-(4-Fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-9-il)-*N,N*-dimetilbenzamida

Una mezcla de 3-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (400 mg, 0,87 mmol) y monohidrato de hidrazina (85%, 10 mL) se disolvió en MeOH (20 mL), y se agitó a 35 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se filtró, el sólido se lavó con agua y metanol para obtener un sólido de color blanco, y el sólido se secó en vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título (100 mg, rendimiento 54%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 2.85 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.37-4.40 (d, 1H), 4.80-4.82 (d, 1H), 7.17-7.25 (m, 5H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.39-7.41 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57-7.61(t, 1H), 12.19 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z*: 429 (M+1)⁺.

Ejemplo 117

9-(4-Fluorofenil)-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 117A

9-(4-Fluorofenil)-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

A una mezcla agitada de 4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (0,1 g, 0,26 mmol) en DCM anhidro (4 mL), se añadió AcOH (94 mg, 1,56 mmol) a 25 °C durante 0,5 horas, a continuación se añadió pirrolidina (37 mg, 0,52 mmol) a 25 °C, se agitó durante la noche. Se añadió NaBH(OAc)₃ en baño de hielo y se agitó durante 5 horas. La mezcla se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y a esta solución, se añadió HCl 2N (10 mL). La fase acuosa se separó y se añadió NaOH al 20% (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento 26%). LC-MS (ESI) *m/z*: 441 (M+1)⁺.

Ejemplo 117B

9-(4-Fluorofenil)-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 9-(4-fluorofenil)-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona (30 mg) en solución de HCl / metanol (20 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. El metanol se eliminó bajo presión

reducida. La mezcla se filtró y se lavó con agua, se secó durante la noche a 50 °C para obtener el compuesto del título (24 mg, rendimiento 74%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.00 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.35-4.38 (d, 1H), 4.78-4.80 (d, 1H), 6.91-6.95 (t, 2H), 7.10-7.13 (t, 2H), 7.22-7.24 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.56-7.58 (d, 2H), 7.64-7.70 (1H); LC-MS (ESI) m/z: 441 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 118

9-Fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 118A

2-Oxo-*N*-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-fenilacetamida

10 A una solución de 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (4,0 g, 26,8 mmol), ácido 2-oxo-2-fenilacético (4,1 g, 26,8 mmol) y HBTU (15,2 g, 40,2 mmol) en diclorometano (240 mL), se añadió TEA (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla resultante, y se ajustó a un pH = 6-7 con HCl acuoso al 1% y a continuación se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gradiente (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo 6:1 a 3:1) para obtener el compuesto del título (5,0 g, rendimiento 66%). LC-MS (ESI) m/z: 282 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 118B

N-(4-Metoxibencil)-2-oxo-*N*-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-fenilacetamida

20 A una solución de 2-oxo-*N*-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-fenilacetamida (5 g, 11,7 mmol) en DMF (48 mL) se añadió NaH (0,78 g, 19,5 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, seguido de la adición de 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (2,8 mL). Tras agitar a 30 °C durante la noche, a la mezcla resultante se añadió agua y se ajustó a un pH = 3-4 con HCl acuoso 0,5 *N*. A continuación, se añadió acetato de etilo, se concentró y se filtró, el filtrado se lavó con acetato de etilo, la capa combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para obtener el compuesto deseado (4,7 g, rendimiento 66%). LC-MS (ESI) m/z: 402 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 3.73 (s, 3H), 4.83-5.17 (m, 4H), 6.89-6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.38-7.42 (t, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 3H).

Ejemplo 118C

4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidroquinolin-5-carboxilato de etilo

30 Una mezcla de *N*-(4-metoxibencil)-2-oxo-*N*-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-fenilacetamida (4,7 g, 11,7 mmol) y Na₂SO₄ anhidro (16,6 g, 117 mmol) en propionato de etilo anhidro (120 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (673 mg, 29,2 mmol) en etanol anhidro (70 mL)) se añadió gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se extinguió con agua (100 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (250 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto (4,02 g, rendimiento 80%). LC-MS (ESI) m/z: 430 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 1.23-1.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.21-4.23 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 6.86-6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.36-7.55 (m, 7H), 10.59 (s, 1H).

Ejemplo 118D

4-hidroxi-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidroquinolin-5-carboxilato de etilo

40 Una mezcla de 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidroquinolin-5-carboxilato de etilo (298 mg, 2 mmol) en ácido trifluoroacético se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de eliminar los disolventes, el residuo se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (250 mg, rendimiento 32%). LC-MS (ESI) m/z: 310 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 6H), 7.52 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 11.64 (s, 1H).

Ejemplo 118E

45 9-Fenil-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3,8(7*H*,9*H*)-diona

5 Se añadió 4-hidroxi-2-oxo-3-fenil-1,2-dihidroquinolin-5-carboxilato de etilo (330 mg, 1,1 mmol) a monohidrato de hidrazina (1 mL) y metanol (2 mL), la mezcla se agitó a 110 °C durante 2,5 horas con microondas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó en vacío. El residuo se lavó con metanol y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / metanol = 300:1 a 50:1) para obtener un sólido de color blanco pálido (148 mg, rendimiento 53%). LC-MS (ESI) m/z: 278 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 5.09 (s, 1H), 7.17-7.40 (m, 6H), 7.77-7.81 (m, 2H), 11.10 (s, 1H), 12.57 (s, 1H).

Ejemplo 118F

9-Fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

10 Una mezcla de 9-fenil-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3,8(7*H*,9*H*)-diona (80 mg, 2,2 mmol), BH₃ (0,7 mL, 1 mmol en THF), dioxano (4 mL) en un tubo sellado, se agitó durante 2 horas a 95 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se trató con MeOH-HCl (g) (0,2 ml), y se agitó durante 20 minutos a 95 °C. A continuación, la mezcla se enfrió y se ajustó a un pH = 8 con Et₃N. El disolvente se eliminó en vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 20:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (18,3 mg, rendimiento 24%). LC-MS (ESI) m/z: 264 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.60-3.64 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.09-7.11 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.16-7.29 (m, 5H), 7.53-7.61 (m, 2H).

15

Ejemplo 119

8-(4-Fluorofenil)-9-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 119A

20 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto (*E*)-4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (690 mg, 2,7 mmol) y 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (300 mg, 2,7 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol [sodio (250 mg, 10,8 mmol) en etanol (10 mL)] gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, luego se extinguió con agua (20 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces, se lavó con agua y salmuera y a continuación se evaporó para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía para obtener un sólido de color amarillo (120 mg, rendimiento 11%). LC-MS (ESI) m/z: 395 (M+1)⁺.

25

Ejemplo 119B

30 8-(4-Fluorofenil)-9-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (120 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (2 mL) y metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la solución se evaporó, el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, rendimiento 18%). LC-MS (ESI) m/z: 363 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.50 (s, 3H), 4.83-4.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.00-5.03 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.60-7.64 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.24 (s, 1H).

35

Ejemplo 120

8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

40 Ejemplo 120A

2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una solución de 4-(4-fluorobencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (5,0 g, 19,6 mmol) y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (2,8 g, 25,5 mmol) en propionato de etilo (310 mL), se añadió etóxido de sodio (1,26 g, 54,9 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 4) y se concentraron los extractos. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo; acetato de etilo = 20:1 a 1,5:1). Se obtuvo un producto sólido (2,4 g, rendimiento 31%). LC-MS (ESI) m/z: 395 (M+1)⁺.

45

Ejemplo 120B

8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

5 Un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un termómetro y agitador magnético se cargó con 2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (1,72 g, 4,4 mmol), metanol (15 mL) y NH₂NH₂ (4 mL, 85%). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. La reacción se controló mediante HPLC para completarla. La mezcla se evaporó bajo presión reducida y se añadió metanol para preparar una suspensión espesa. La suspensión se filtró. El sólido obtenido se lavó con 20 mL de metanol y se secó para obtener el compuesto del título (1,4 g, rendimiento 90%). LC-MS (ESI) *m/z*: 363 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.65 (s, 3H), 4.93-4.97 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.22 (s, 3H).

Ejemplo 121

8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 121A

N-Metil-3-nitropiridin-4-amina

15 A una suspensión de 4-cloro-3-nitropiridina (2 g, 12,6 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió cuidadosamente metilamina (solución al 25% en agua, 10 mL, 63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Tras agitación durante 1 hora, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó en vacío para obtener el compuesto del título (1,9 g, rendimiento 98%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ESI) *m/z*: 154 (M+1)⁺.

20 Ejemplo 121B

N-4-metilpiridin-3,4-diamina

La suspensión de *N*-metil-3-nitropiridin-4-amina (2,5 g, 16,3 mmol) y Pd/C (10%, 500 mg) en metanol (50 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para obtener el producto (1,2 g, rendimiento 60%). LC-MS (ESI) *m/z*: 124 (M+1)⁺.

25 Ejemplo 121C

1,2-Dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

30 La solución de *N*-4-metilpiridin-3,4-diamina (2,5 g, 20,3 mmol) en anhídrido acético (25 mL) se sometió a reflujo durante la noche. A continuación, se evaporó anhídrido acético bajo presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1*N*. A continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La capa acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las capas orgánicas se concentraron para obtener el compuesto del título (1,9 g, rendimiento 64%). LC-MS (ESI) *m/z*: 148 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.64 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 7.23-7.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.39-8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H).

Ejemplo 121D

1-Metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-carbaldehído

35 A una solución de 1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (500 mg, 3,40 mmol) en 1,4-dioxano seco (7,5 mL) se añadió dióxido de selenio (665 mg, 5,10 mmol). La mezcla se calentó con microondas a 130 °C durante 5 minutos. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: DCM 10:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (400 mg, rendimiento 28%). LC-MS (ESI) *m/z*: 162 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.61 (s, 3H), 5.91 (s, 1H), 7.67-7.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.39-8.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H).

Ejemplo 121E

2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una solución de 1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-carbaldehído (400 mg, 2,48 mmol), (*E*)-4-(4-fluorobencilidenamino) isobenzofuran-1(3*H*)-ona (634 mg, 2,48 mmol) en propionato de etilo (20 mL), se añadió una

5 solución de etanóxido de sodio en etanol [sodio (171 mg, 7,45 mmol) en etanol (10 mL)] a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 25:1 a 5:1) para obtener el compuesto del título (150 mg, rendimiento 14%). LC-MS (ESI) m/z: 445 (M+1)⁺.

Ejemplo 121F

8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

10 La mezcla de 2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,34 mmol) y monohidrato de hidrazina (2 mL) en metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, el metanol se evaporó bajo presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, DCM / MeOH = 25:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (6,7 mg, rendimiento 5%). LC-MS (ESI) m/z: 413 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.58 (s, 3H), 4.93-4.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.04-5.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.85-6.90 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12-7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.49-7.57 (m, 2H), 8.19-8.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

Ejemplo 122

5-Cloro-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

20 Ejemplo 122A

Ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico

25 A un H₂SO₄ concentrado (90 mL) se añadió en partes ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (13,2 g, 77,6 mmol) a -5~0 °C. A continuación, se añadió una mezcla de HNO₃ concentrado (10,5 g, 1744 mmol) en H₂SO₄ concentrado (15 mL) gota a gota a -5~0 °C durante un período de aproximadamente 1,5 horas. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla se vertió en hielo picado con agitación energética y el precipitado se recogió mediante filtración. El precipitado se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener un compuesto del título crudo (13,2 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 122B

30 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo

35 Se enfrió una solución de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico crudo (13,2 g) en metanol seco (100 mL) a 0 °C (3 mL), y se le añadió H₂SO₄ concentrado gota a gota. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de eliminar los disolventes bajo presión reducida, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo en relación a éter de petróleo/ EtOAc = 50:1) para obtener el compuesto del título (6,3 g, rendimiento 35% para dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 230 (M+1)⁺, 231(M+2)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.59 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.84-7.85 (d, 1H), 7.98-7.99 (d, 1H).

Ejemplo 122C

2-(bromometil)-5-cloro-3-nitrobenzoato de metilo

40 Una mezcla de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6 g, 26,2 mmol), NBS (5,1 g, 28,8 mmol) y BPO (0,63 g, 2,6 mmol) en CCl₄ (50 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió agua (200 mL) y el CCl₄ se eliminó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con DCM (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título crudo (7 g, rendimiento 87%) en forma de un aceite de color marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

45 Ejemplo 122D

6-Cloro-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona

- 5 Una mezcla de 2-(bromometil)-5-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (7 g, 22,8 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (50 mL) se calentó a reflujo durante 4 días. El dioxano se eliminó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (300 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo en relación a éter de petróleo/ EtOAc = 5:1) para obtener el compuesto del título (4 g, rendimiento 82%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 122E

4-Amino-6-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona

- 10 Una suspensión de 6-cloro-4-nitroisobenzofuran-1(3H)-ona (5 g, 23,5 mmol) y Pd/C (10%, 500 mg) en EtOAc (250 mL) se agitó a 25 °C bajo una atm de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOAc (100 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (3,87 g, rendimiento 90%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 184 (M+1)⁺.

Ejemplo 122F

(E)-4-(Bencilidenamino)-6-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona

- 15 Una mezcla de 4-amino-6-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona (1 g, 5,46 mmol), benzaldehído (0,72 g, 6,79 mmol) y sulfato de magnesio (6 g) en diclorometano (80 mL) se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó bajo presión reducida y el residuo se secó en vacío. Se obtuvo un producto crudo (740 mg) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 122G

- 20 7-cloro-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

- 25 A una solución de (E)-4-(bencilidenamino)-6-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona (720 mg, 2,66 mmol) y 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (330 mg; 3 mmol) en propionato de etilo (40 mL) se añadió etóxido de sodio (650 mg, 9,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 1,5:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido (170 mg, rendimiento 15%).

Ejemplo 122H

5-Cloro-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

- 30 A una solución de 7-cloro-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (429 mg, 1,05 mmol) en metanol (15 mL), se añadió monohidrato de hidrazina (2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de 10 ml y a continuación se filtró, obteniéndose 58 mg de sólido (rendimiento 14%). LC-MS (ESI) m/z: 378 (M+1)⁺; 379 (M+2)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.42 (s, 3H), 4.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.98(d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.89(s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.27 (dd, 4H), 7.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).

- 35 Ejemplo 123

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 123A

(E)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3H)-ona

- 40 A una mezcla agitada de 4-((dimetilamino)metil)benzaldehído (4 g, 24,5 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (15,8 g, 111,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 mL), se añadió 4-amino-6-fluoroisobenzofuran-1(3H)-ona (4 g, 22,3 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a reflujo durante 3 días. La mezcla se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo (50 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener el producto crudo, que se recristalizó con isopropanol para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento 55%). LC-MS (ESI) m/z: 314 (M+1)⁺.

Ejemplo 123B

2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (500 mg, 1,6 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (218 mg, 1,76 mmol) en propionato de etilo (10 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (110 mg, 4,8 mmol) en etanol (5 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, rendimiento 13%). LC-MS (ESI) *m/z*: 465 (M+1)⁺.

Ejemplo 123C

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (100 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (0,5 mL) y metanol (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (35 mg, rendimiento 37%). LC-MS (ESI) *m/z*: 433 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.12 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 4.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81-6.85(m, 3H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 5H); ¹⁹F-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -105.66 (s), -118.17 (s).

Ejemplo 124

8,9-Bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 124A

2,3-bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-fluoro-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (1 g, 31,9 mmol) y 4-((dimetilamino) metil)benzaldehído (0,52 g, 31,9 mmol) en propionato de etilo (50 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (220 mg, 95,8 mmol) en etanol (20 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano / metanol = 10:1 a 20:3) para obtener el compuesto del título (520 mg, rendimiento 33%). LC-MS (ESI) *m/z*: 503.

Ejemplo 124B

8,9-Bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 2,3-bis(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-fluoro-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (520 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (10 mL) y metanol (50 mL) se agitó a 23 °C durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. La mezcla se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (11 mg, rendimiento 20%). LC-MS (ESI) *m/z*: 472 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.09 (s, 12H), 3.31 (s, 4H), 4.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 5H), 7.14-7.16 (m, 2H); ¹⁹F-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -105.58 (s).

Ejemplo 125

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 125A

4-(Dietoximetil)benzaldehído

A una mezcla de tereftalaldehído (10 g, 74,55 mmol), cloruro de amonio (160 mg, 3,0 mmol) en etanol (10,3 g, 223,6 mmol) se añadió trietoximetano (12,15 g, 82 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en

gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,0 g, rendimiento 50%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 209 (M+1)⁺.

Ejemplo 125B

1-(4-(Dietoximetil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina

5 Una solución de 4-(dietoximetil)benzaldehído (6,8 g, 32,69 mmol) y dimetilamina en una solución al 33% en peso en agua (9,25 g, 98 mmol) en metanol (200 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió borohidruro de sodio (1,85 g, 49 mmol) en partes, enfriando con hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se extinguió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título
10 crudo (7,0 g, rendimiento 90%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: 238 (M+1)⁺.

Ejemplo 125C

4-((Dimetilamino)metil)benzaldehído

15 La mezcla de 1-(4-(dietoximetil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (7,0 g, 29,5 mmol) en cloruro de hidrógeno (3M en agua 30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa acuosa se basificó con carbonato de sodio a un pH = 10, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el producto crudo (3,95 g, rendimiento 82%). LC-MS (ESI) m/z: 164 (M+1)⁺.

Ejemplo 125D

20 (*E*)-4-(4-((Dimetilamino)metil)bencilidenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona

Una solución de 4-((dimetilamino)metil)benzaldehído (1,0 g, 6,13 mmol), 4-amino-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,024 g, 6,13 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (7,356 g, 61,3 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. La solución se filtró y se concentró en vacío. El producto crudo se recrystalizó con isopropanol para obtener el compuesto del título (1,15 g, rendimiento 60%). LC-MS (ESI) m/z: 313 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)
25 δ (ppm): 2.28 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 5.38-5.38 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.46-7.48 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.87-7.89 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H).

Ejemplo 125E

2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-fluoro-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

30 Una mezcla del compuesto benzaldehído (75 mg, 0,705 mmol) y (*E*)-4-(4-((dimetilamino)metil) bencilidenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (220 mg, 0,705 mmol) en propionato de etilo (5 mL), se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (65 mg, 2,82 mmol) en etanol (3 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se extinguió con agua (20 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto se lavó con agua y salmuera y a continuación el disolvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (80 mg,
35 rendimiento 25%). LCMS (ESI) m/z: 447 (M+1)⁺.

Ejemplo 125F

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

40 Una mezcla del compuesto de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-fluoro-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (80 mg, 0,18 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (1 mL) y metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó en vacío; el producto crudo se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (22 mg, rendimiento 30%). LC-MS (ESI) m/z: 415 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.14 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 4.18-4.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.67-4.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.08-7.19 (m, 8H).

45 Ejemplo 126

8-(4-((3,4-Dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 126A

3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución de 2-metil-piperazina (2,0 g, 0,02 mol) y trietilamina (6 mL) en cloruro de metileno (15 mL) a 0 °C, se añadió (Boc)₂O (4,14 g, 0,019 mol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación el disolvente se eliminó por evaporación rotativa. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: MeOH:Et₃N = 75 : 1: 0,2) para obtener un sólido de color blanco (1,65 g, 42%). LC-MS (ESI) m/z: 201 (M+1)⁺.

Ejemplo 126B

10 3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se disolvió 3-metilpiperazincarboxilato de terc-butilo (1,49 g, 7,45 mmol) y paraformaldehído (1,12 g, 37,2 mmol) en una mezcla de MeOH y ácido acético (5:1) en tamices moleculares. Se añadió NaBCNH₃ (1,88 g, 29,8 mmol) a la suspensión a 25 °C. La suspensión se calentó posteriormente a 80 °C durante 10 horas. A continuación, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un aceite de color blanco (1,2 g, 90%). LCMS (ESI) m/z: 215 (M+1)⁺.

Ejemplo 126C

1,2-Dimetilpiperazina

20 Se añadió ácido trifluoroacético (7 mL) a una solución de 3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 7,94 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. El residuo obtenido por la eliminación de los disolventes mediante evaporación rotativa bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. LC-MS (ESI) m/z: 201 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.74- 2.78 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 3H), 3.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H).

Ejemplo 126D

25 8-(4-((3,4-Dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

30 Una mezcla de 4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (200 mg, 0,52 mmol), 1,2-dimetilpiperazina (311 mg, 1,56 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se añadió NaBCNH₃ (129 mg, 2,08 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 5 horas. Tras eliminar los disolventes, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (70 mg, 26%). LC-MS (ESI) m/z: 484 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 6H), 4.03 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.23- 7.37 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H).

Ejemplo 127

35 8-(4-((3,5-Dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 127A

2,6-dimetilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-terc-butilo

40 A una solución de 2,6-dimetilpiperazina (2,28 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) a 0 °C se añadió cloroformiato de bencilo (3,0 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante una hora, y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió diisopropiletilamina (4,5 mL) y se continuó con (Boc)₂O (4,8 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación el disolvente se eliminó por evaporación rotativa. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc: hexano = 1 : 9) para obtener un producto intermedio oleoso (4,8 g, 72%). LC-MS (ESI) m/z: 361 (M+23)⁺.

45 Ejemplo 127B

2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una solución de 2,6-dimetilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencil 1-*tert*-butilo (4,8 g, 0,0144 mol) en metanol (25 mL), se añadió 480 mg de Pd/C al 10% y se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ durante la noche. La mezcla resultante se filtró y se concentró para obtener el producto del título (2,8 g, 97%) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ESI) m/z: 215 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.64 (s, 1H), 2.78- 2.87 (m, 4H), 3.99-4.05 (m, 2H).

Ejemplo 127C

4-(4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)bencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2R,6R)-*tert*-butilo

10 Una mezcla de 4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (200 mg, 520 mmol), 2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (335 mg, 1,56 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se añadió NaBCNH₃ (129 mg, 2,08 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 5 horas. Tras de la eliminación de los disolventes, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (72 mg, 24%). LC-MS (ESI) m/z: 584 (M+1)⁺.

15

Ejemplo 127D

8-(4-((3,5-Dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona

20 Una mezcla de 4-(4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)bencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2R,6R)-*tert*-butilo (72 mg, 0,12 mmol) en HCl-CH₃CN (2 mL) se agitó durante 2 horas. Tras eliminar los disolventes, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto del título en forma de un sólido de color blanco (33 mg, 53%). LC-MS (ESI) m/z: 497 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.02-1.03 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.58 (t, J = 10 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 4.20 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.98 (s, 1 H), 6.97 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H).

25 Ejemplo 128

9-Fenil-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona

30 A una solución agitada de 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (367 mg, 1 mmol) en DCM seco (15 mL), se añadió ácido acético (0,2 mL) seguido de pirrolidina (213 mg, 3 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el borohidruro de sodio (318 mg, 1,5 mmol) se añadió a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 12 horas. La DCM se eliminó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (62 mg, rendimiento 14%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z: 423(M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.82-1.85 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.26 (d, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.36 (d, 1H), 35 4.84 (d, 1H), 7.13-7.23 (m, 6H), 7.36-7.40 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.57-7.61 (t, 1H), 12.18 (s, 1H).

Ejemplo 129

9-fenil-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7H)-ona

40 A una solución agitada de 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (150 mg, 0,41 mmol) en diclorometano seco (20 ml) y MeOH (2 mL), se añadió ácido acético (120 mg) seguido de azetidina (70 mg, 1,23 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (131 mg, 0,62 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Se eliminó el DCM a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / metanol = 100:1 a 15:1) para obtener el compuesto del título (84 mg, rendimiento 51%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ESI) m/z: 409(M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.38-2.43 (m, 2H), 3.98 (t, J = 8 Hz, 4H), 4.20 (s, 2H), 4.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 4H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H).

45

Ejemplo 130

9-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 4-(9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)benzaldehído (80 mg, 0,22 mmol), ácido acético (60 µL) y pirrolidina (1,05 g, 15 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A esta mezcla se añadió NaCNBH₃ (36 mg, 0,67 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de eliminar los disolventes bajo presión reducida, el residuo se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, rendimiento 22%). LC-MS (ESI) m/z: 427 (M+1)⁺. ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆&D₂O) δ (ppm): 1.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 4H), 2.37 (s, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 4.62 (d, *J* = 10Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 10.4Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 12.15 (s, 1H).

Ejemplo 131

9-(4-Fluorofenil)-8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 131A

(E)-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilnamino)isobenzofuran-1(3H)-ona

Una solución de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (680 mg, 6,18 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (920,8 mg, 6,18 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (7,41 g, 61,8 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante dos días. La mezcla se filtró y los disolventes se eliminaron en vacío. El producto crudo se recrystalizó a partir de isopropanol para obtener el compuesto del título (1,49 g, rendimiento 68%). LC-MS (ESI) m/z: 242 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ; 4.06 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 8.66 (s, 1H).

Ejemplo 131B

3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto 4-fluorobenzaldehído (248 mg, 2 mmol) y (E)-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilnamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (482 mg, 2 mmol) en propionato de etilo (10 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (184 mg, 8 mmol) en etanol (5 mL)) se añadió gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se extinguió con agua (20 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces, se lavó con agua y salmuera y a continuación se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener un sólido de color amarillo (200 mg, rendimiento 25%). LC-MS (ESI) m/z: 394 (M+1)⁺.

Ejemplo 131C

9-(4-Fluorofenil)-8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,5 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (1 mL) y metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró y se lavó con agua (20 mL) y metanol (5 mL) para obtener un sólido de color blanco, que se secó en vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (25 mg, rendimiento 14%). LC-MS (ESI) m/z: 362(M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.58 (s, 3H), 4.52-4.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 6.69-6.70 (m, 1H), 6.96-6.97 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.51-7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 12.2 (s, 1H).

Ejemplo 132

9-(4-Fluorofenil)-8-(quinolin-6-il)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 132A

Quinolin-6-carbaldehído

Una mezcla de SeO₂ (10,89 g, 99 mmol) y 6-metilquinolina (12,87 g, 90 mmol) se calentó a 150 °C y se agitó durante 16 horas. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (400 ml). Después de su filtración, el filtrado se concentró para obtener el compuesto crudo, que se purificó mediante cromatografía (gel de

sílice, éter de petróleo / EtOAc 5:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (2,87 g, rendimiento 20%). LC-MS (ESI) m/z: 158 (M+1)⁺.

Ejemplo 132B

(*E*)-4-(quinolin-6-ilmetilnamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

- 5 Una solución de quinolin-6-carbaldehído (786 mg, 5,0 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (745 mg, 5,0 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (6,0 g, 50,0 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante dos días. La solución se filtró y se eliminó en vacío. El producto crudo se recristalizó en isopropanol para obtener el compuesto del título (1,348 g, rendimiento 93%). LC-MS (ESI) m/z: 289 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.57 (s, 2H), 7.63-7.77 (m, 4H), 8.14-8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.39-8.42 (m, 1H), 8.53-8.56 (m, 2H), 8.99-9.01 (m, 2H).

10 Ejemplo 132C

3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

- 15 Una mezcla del compuesto 4-fluorobenzaldehído (248 mg, 2 mmol) y (*E*)-4-(quinolin-6-ilmetilnamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (576 mg, 2 mmol) en propionato de etilo (10 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (184 mg, 8 mmol) en etanol (5 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se extinguió con agua (20 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Tras lavar con agua y salmuera, los disolventes se eliminaron por evaporación rotativa. El producto crudo se purificó mediante cromatografía para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se secó en vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (260 mg, rendimiento 29%). LC-MS (ESI) m/z: 441 (M+1)⁺.

20 Ejemplo 132D

9-(4-Fluorofenil)-8-(quinolin 5 -6-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 25 Una mezcla de 3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (260 mg, 0,59 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (1 mL) y metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró y se lavó con agua (20 mL) y metanol (5 mL) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 mg, rendimiento 25%). LC-MS (ESI) m/z: 409(M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.52-4.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.98-5.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.41-7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59-7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91-7.93(m, 1H), 8.24-8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.85-8.86 (m, 1H), 12.20 (s, 1H).

Ejemplo 133

- 30 8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-p-tolil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 133A

2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-3-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

- 35 Una mezcla de (*E*)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (500 mg, 1,7 mmol) y 4-metilbenzaldehído (204 mg, 1,7 mmol) en propionato de etilo (30 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (156 mg, 6,8 mmol) en etanol (30 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 10 °C durante 1 hora, a continuación a 30 °C durante 3 horas. La mezcla se extinguió con agua (30 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano / metanol = 100:1 a 10:1) para obtener el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 15%). LC-MS (ESI) m/z: 443 (M+1)⁺.

40 Ejemplo 133B

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-p-tolil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

- 45 Una mezcla de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-3-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (120 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (1 mL) y metanol (3 mL) se agitó a 10 °C durante 2,5 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg,

rendimiento 11%). LC-MS (ESI) m/z: 411 (M+1)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 4.25-4.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72-4.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 4H), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.62-7.64 (t, J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 134

5 9-(4-Clorofenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 134A

3-(4-clorofenil)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (E)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (588 mg, 2 mmol) y 4-clorobenzaldehído (281 mg, 2 mmol) en propionato de etilo anhidro (25 mL) se enfrió a 0 °C. La solución de metóxido de sodio en metanol (sodio (115 mg, 5 mmol) en etanol anhidro (10 mL)) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se extinguió con agua (5 mL) y a continuación se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano a diclorometano / metanol = 30:1) para obtener el compuesto del título (260 mg, rendimiento 28%) en forma de un sólido de color amarillo; LC-MS (ESI) m/z: 463 (M+1)⁺.

Ejemplo 134B

9-(4-Clorofenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 3-(4-clorofenil)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (260 mg, 0,56 mmol) y monohidrato de hidrazina (3 mL) en metanol (20 mL) se agitó a 30 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (34 mg, rendimiento 14%) en forma de un sólido de color blanco de una sal de ácido fórmico. LC-MS (ESI) m/z: 431 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.66 (s, 6H), 4.20-4.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.39-4.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 4H), 7.25-7.27 (d, 2H), 7.35-7.42 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.58-7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 9.74 (br s, 1 H), 12.18 (s, 1H).

25 Ejemplo 135

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-metoxifenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 135A

2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una solución de 4-metoxibenzaldehído (231 mg, 1,7 mmol) y (E)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (500 mg, 1,7 mmol) en propionato de etilo (30 mL) se añadió metanolato de sodio (120 mg, 5,2 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. A continuación, se añadió agua (10 mL) a la mezcla resultante y se evaporó bajo presión reducida, se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml) y se concentró hasta secarse. Se obtuvo un producto crudo (250 mg) y se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: 459 (M+1)⁺.

35 Ejemplo 135B

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-metoxifenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (70 mg, 0,15 mmol) y monohidrato de hidrazina (1 mL) en metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta un volumen de 1 mL y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26,5 mg). LC-MS (ESI) m/z: 427(M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.79 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.18-7.21(m, 1H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.65 (t, 3H).

Ejemplo 136

8-(4-((Dietilamino)metil)fenil)-9-fenil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 4-(3-oxo-9-fenil-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (80 mg, 0,22 mmol), dietilamina (47 mg, 0,65 mmol) y ácido acético (39 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Después de enfriar la mezcla a 0 °C, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (69,3 mg, 0,33 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El diclorometano se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano / metanol = 50:1) para obtener el compuesto del título (34 mg, rendimiento 36%). LC-MS (ESI) *m/z*: 425 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.10 (t, 6H), 2.64 (q, 4H), 3.70(s, 2H), 4.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 4 H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.54-7.56 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H).

Ejemplo 137

10 8-(4-((Dietilamino)metil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

A una solución agitada de 4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-8-il)benzaldehído (260 mg, 0,68 mmol) en DCM seco (15 mL), se añadió ácido acético (0,2 mL) seguido de dietilamina (148 mg, 2,03 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió borohidruro de sodio (212 mg, 1,01 mmol) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 12 horas. Se eliminó el DCM bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo / metanol (10/1) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27,3 mg, rendimiento 9%). LC-MS (ESI) *m/z*: 442 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.12-3.17 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 6.91 (t, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.56-7.58(m, 1H), 7.64(t, 1H).

20 Ejemplo 138

9-(4-Clorofenil)-8-(4-((dietilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 138A

(*E*)-4-(4-((dietilamino)metil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

A una mezcla agitada de 4-((dietilamino)metil)benzaldehído (3,7 g, 19,4 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (11,6 g, 96,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 mL), se añadió 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (2,89 g, 19,4 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a reflujo durante 3 días. La mezcla se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo (50 mL x 3). El filtrado se concentró para obtener el producto crudo, que se recristalizó a partir de isopropanol para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 32%). LC-MS (ESI) *m/z*: 323 (M+1)⁺.

Ejemplo 138B

30 3-(4-clorofenil)-2-(4-((dietilamino)metil)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(4-((dietilamino)metil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (500 mg, 1,55 mmol) y 4-clorobenzaldehído (218 mg, 1,55 mmol) en propionato de etilo (10 mL), se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (107 mg, 4,66 mmol) en etanol (5 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1) para obtener el producto crudo del compuesto del título (268 mg, rendimiento 35%). LC-MS (ESI) *m/z*: 491 (M + 1)⁺.

40 Ejemplo 138C

9-(4-Clorofenil)-8-(4-((dietilamino)metil)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(4-clorofenil)-2-(4-((dietilamino)metil)pllenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (268 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (0,5 mL) y metanol (25 mL), se agitó a 23 °C durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (93 mg, rendimiento 37%). LC-MS (ESI) *m/z*: 459 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.93 (t, 6H), 2.38 (q, 4H), 3.44 (s, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.13-7.19 (m, 5H), 7.22-7.25 (m, 4 H), 7.38 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H).

Ejemplo 139

5-Fluoro-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 139A

(*E*)-6-Fluoro-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metilenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

5 Una solución de 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (659 mg, 6,0 mmol), 4-amino-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,0 g, 6,0 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (7,2 g, 60,0 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se calentó a reflujo durante 2 días. La solución se filtró y los disolventes se eliminaron en vacío. El producto crudo se recrystalizó a partir de isopropanol para obtener el compuesto del título (1,068 g, rendimiento 68%) LC-MS (ESI) *m/z*: 260 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4.04 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.70 (s, 1H).

10 Ejemplo 139B

7-fluoro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

15 Una mezcla de benzaldehído (212 mg, 2 mmol) y (*E*)-6-fluoro-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metilenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (518 mg, 2 mmol) en propionato de etilo (10 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (184 mg, 8 mmol) en etanol (5 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se extinguió con agua (20 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y a continuación se evaporaron hasta secarse, el producto crudo se purificó mediante cromatografía para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se secó en vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (250 mg, rendimiento 32%). LC-MS (ESI) *m/z*: 394 (M+1)⁺.

20

Ejemplo 139C

5-Fluoro-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-9-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

25 Una mezcla de 7-fluoro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (250 mg, 0,636 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (1 mL) y metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró y se lavó agua (20 mL) y metanol (5 mL) para obtener un sólido de color blanco, que, después de secar en vacío a 50 °C, proporcionó el compuesto del título (34,6 mg, rendimiento 15%). LC-MS (ESI) *m/z*: 362(M+1)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.56 (s, 3H), 4.48-4.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.01-5.03 (m, 1H), 6.70-6.71 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 5H), 7.66-7.67 (m, 1H), 12.33 (s, 1H).

30 Ejemplo 140

5-Fluoro-9-(4-fluorofenil)-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 140A

7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

35 Una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (248 mg, 2 mmol) y (*E*)-6-fluoro-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metilenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (518 mg, 2 mmol) en propionato de etilo (10 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (184 mg, 8 mmol) en etanol (5 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se extinguió con agua (20 mL) y los disolventes se eliminaron en vacío. Los residuos se disolvieron en agua y se extrajeron con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. Después de eliminar los disolventes, el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener un sólido de color amarillo, que se secó en vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 24%). LC-MS (ESI) *m/z*: 412 (M+1)⁺.

40

Ejemplo 140B

5-Fluoro-9-(4-fluorofenil)-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

45 Una mezcla de 7-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,486 mmol) en monohidrato de hidrazina al 85% (1 mL) y metanol (5 mL) se agitó a temperatura

ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró y se lavó con agua (20 mL) y metanol (5 mL) para obtener un sólido de color blanco, que a continuación se secó en vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (25,4 mg, rendimiento 14%). LC-MS (ESI) m/z: 380(M+1)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.56 (s, 3H), 4.52-4.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.02-5.04 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.99-7.09 (m, 4H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

Ejemplo 141

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-etilfenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 141A

2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-3-(4-etilfenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (E)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (588 mg, 2 mmol) y 4-etilbenzaldehído (268 mg, 2 mmol) en propionato de etilo (15 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (138 mg, 6 mmol) en etanol (5 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título crudo (290 mg, rendimiento 32%). LC-MS (ESI) m/z: 457 (M+1)⁺.

Ejemplo 141B

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-etilfenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-(7H)-ona

Una mezcla de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-3-(4-etilfenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (290 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (1 mL) y metanol (10 mL) se agitó a 30 °C durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (112 mg, rendimiento 42%). LC-MS (ESI) m/z: 425 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.12 (t, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.52 (q, 2H), 3.34 (s, 2H), 4.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (m, 4H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 3H), 7.59-7.61 (m, 1H).

Ejemplo 142

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-isopropilfenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 142A

2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-3-(4-isopropilfenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (E)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (588 mg, 2 mmol) y 4-isopropilbenzaldehído (296 mg, 2 mmol) en propionato de etilo (15 mL) se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (138 mg, 6 mmol) en etanol (5 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, que después se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (210 mg, rendimiento 22%). LC-MS (ESI) m/z: 471 (M+1)⁺.

Ejemplo 142B

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-isopropilfenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-3-(4-isopropilfenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (210 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (1 mL) y metanol (10 mL), se agitó a 23 °C durante la noche. El metanol se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener el compuesto del título (72 mg, rendimiento 37%). LC-MS (ESI) m/z: 439 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.18 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.51 (d, 2H), 4.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 8.0 Hz,

1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 3 H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H).

Ejemplo 143

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

5 Ejemplo 143A

2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(4-((dimetilamino)metil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (541 mg, 1,84 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (320 mg, 1,84 mmol) en propionato de etilo anhidro (25 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió etóxido de sodio en solución metanólica (sodio (127 mg, 5,51 mmol) en etanol anhidro (10 mL)) gota a gota, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se extinguió con agua (5 mL) y a continuación se evaporaron los disolventes bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano en relación a diclorometano / metanol = 30:1) para obtener el compuesto del título (150 mg, rendimiento 16%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ESI) m/z: 497 (M+1)⁺.

Ejemplo 143B

8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-9-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,30 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,5 mL) en metanol (10 mL) se agitó a 30 °C durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash para obtener el compuesto del título (60 mg, rendimiento 34,5%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 465 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) : 2.64 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.19-4.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.53-4.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.88-4.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 7H), 7.50 (s, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 9.69-9.71 (br s, 1 H), 12.20 (s, 1H).

25 Ejemplo 144

8-(4-((Dietilamino)metil)fenil)-9-p-tolil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 144A

2-(4-((dietilamino)metil)fenil)-4-oxo-3-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-(4-((dietilamino)metil)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (644 mg, 2 mmol) y 4-metilbenzaldehído (240 mg, 2 mmol) en propionato de etilo (15 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (sodio (138 mg, 6 mmol) en etanol (5 mL)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (320 mg, rendimiento 34%). LC-MS (ESI) m/z: 471 (M+1)⁺.

Ejemplo 144B

8-(4-((Dietilamino)metil)fenil)-9-p-tolil-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 2-(4-((dietilamino)metil)fenil)-4-oxo-3-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (320 mg) en monohidrato de hidrazina (2 mL, 85%) y metanol (10 mL) se agitó a 30 °C durante la noche. El metanol se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (85 mg, rendimiento 29%). LC-MS (ESI) m/z: 439 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 0.93 (t, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.39 (q, 4H), 3.42 (d, 2H), 4.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 4H), 7.15-7.17 (m, 3H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 1H), 12.12 (s, 1H).

Ejemplo 145

9-(4-Fluorofenil)-8-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 145A

2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 A una solución de 2-pirrolidinona (10,82 g, 127 mmol) en acetonitrilo (400 mL) se añadió DMAP (1,53 g, 12,6 mmol), seguido de una solución de di-terc-butildicarbonato (33,6 g, 77,1 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró en vacío y el aceite resultante se extrajo en éter dietílico. La mezcla se lavó consecutivamente con HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (15 g, 64%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 145B

4-(4-bromofenil)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo

- 15 Un matraz de fondo redondo de tres bocas totalmente seco se equipó con un condensador de reflujo, embudo de adición y entrada de argón. A continuación, se colocó magnesio en polvo (7,5 g, 311 mmol, activado por yodo) y THF seco (300 mL) en este aparato. Una solución de 1,4-dibromobenceno (73,5 g, 311 mmol) en THF seco (200 mL) se añadió lentamente a una velocidad de tal manera que la mezcla se mantuviera a reflujo. Cuando se completó la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió la solución a una solución de 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (48 g, 260 mmol) en THF (320 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 10 horas antes de extinguir con agua. Se añadió ácido clorhídrico (1N, 100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se dividió en acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc: DCM: hexano = 1 : 1 : 15) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (53 g, rendimiento 60%). LC-MS (ESI) m/z: 342 (M+1)⁺.

Ejemplo 145C

5-(4-Bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrol

- 30 4-(4-bromofenil)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo (3,42 g, 10 mmol) se agitó en TFA (10 mL) durante 6 horas. A continuación, se añadió una solución de NaOH al 50% a la mezcla para lograr un pH = 13-14, el precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, rendimiento 80%). LC-MS (ESI) m/z: 224 (M+1)⁺.

Ejemplo 145D

2-(4-Bromofenil)pirrolidina

- 35 NaBH₄ (1,52 g, 40 mmol) se añadió a una solución de 5-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrol (4,48 g, 20 mmol) en H₂O/MeOH (30 mL, v/v 1:4) a -41 °C. Después de agitar durante 4 horas, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez que se condieró que la reacción se completó mediante TLC, el NaBH₄ sin reaccionar se extinguió por adición de HCl 2N. La solución se diluyó a continuación con agua y éter, y se separaron dos capas. La capa acuosa se lavó con una parte adicional de éter, se basificó con NaOH 4 M (pH 12-13) y se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y a continuación se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó el producto crudo del título en forma de un aceite de color amarillo (3,8 g, rendimiento 84%), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI) m/z: 226 (M+1)⁺.

Ejemplo 145E

2-(4-Bromofenil)-1-metilpirrolidina

- 45 Una mezcla de 2-(4-bromofenil)pirrolidina (0,5 g, 2,2 mmol), ácido fórmico (0,11 mL, 2,42 mmol), formaldehído (0,2 mL, 2,42 mmol, 37% en agua), agua (4 mL) en un tubo sellado se calentó a 150 °C con microondas durante 5 minutos. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL), la fase orgánica combinada se lavó consecutivamente con NaHCO₃ saturado (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre

N_2SO_4 y se concentró en vacío para obtener el producto crudo (0,48 g, 91%), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI) m/z: 240 (M+1)⁺.

Ejemplo 145F

4-(1-Metilpirrolidin-2-il)benzaldehído

- 5 A una solución de 2-(4-bromofenil)-1-metilpirrolidina (0,45 g, 2 mmol) en THF seco (10 mL) se añadió gota a gota n-BuLi (0,88 mL, 2,2 mmol, 2,5 mol/L en hexano) a -78 °C, después de haber completado la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora, a continuación se añadió DMF seco (0,18 mL, 2,4 mmol) al sistema de reacción y se continuó agitando durante 1 hora más. A continuación, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y HCl 1 N, la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para obtener el producto crudo (0,28 g, rendimiento 74%) en forma de un aceite de color amarillo. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: 189 (M+1)⁺.

Ejemplo 145G

(E)-4-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona

- 15 Una mezcla de 4-(1-metilpirrolidin-2-il)benzaldehído (1,89 g, 10 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (1,49 g, 10 mmol) y $MgSO_4$ (12 g, 100 mmol) en CH_3CN (60 mL) se sometió a reflujo a 120 °C durante 4 días. Después de filtración en caliente, se eliminó parcialmente el CH_3CN bajo presión reducida y se produjo un precipitado de color blanco, el compuesto del título se obtuvo mediante filtración directa (1,3 g, rendimiento 41%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 440 (M+1)⁺.

Ejemplo 145H

3-(4-fluorofenil)-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

- 25 Una mezcla de (E)-4-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)bencilidenamino)isobenzofuran-1(3H)-ona (0,32 g, 1 mmol), 4-fluorobenzaldehído (0,248 g, 2 mmol) se disolvió en propionato de etilo seco (5 mL), EtONa (0,136 g, 2 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió a esta solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el material de partida desapareció, tal como se monitorizó mediante TLC. La reacción se extinguió con 0,5 mL de agua, la mezcla resultante se concentró en vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH: DCM = 1: 20) para obtener el compuesto del título (200 mg, rendimiento 42%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ESI) m/z: 472 (M+1)⁺.

Ejemplo 145 I

9-(4-Fluorofenil)-8-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

- 35 A una solución agitada de 3-(4-fluorofenil)-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,42 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2 mL), la mezcla se agitó durante 4 horas y a continuación se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (MeOH: DCM = 1:20) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg, rendimiento 24%). LC-MS (ESI) m/z: 440 (M+1)⁺; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.67-1.97 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 4.19-4.22 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.57-4.59 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.03-7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10-7.12 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.20-7.22 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.57-7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74-7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.94 (s, 1H).

Ejemplo 146

9-(4-Fluorofenil)-8-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Ejemplo 146A

2-(4-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

- 45 A una solución de 2-(4-bromofenil)pirrolidina (2,26 g, 10 mmol) en dioxano (18 mL) y agua (12 mL) se añadió carbonato de potasio (5,52 g, 40 mol) y cloroformiato de bencilo (1,88 g, 11 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla se dividió en acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se concentró

en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc: hexano = 1:10) para obtener el compuesto del título (2,95 g, 82%) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ESI) m/z: 360 (M+1)⁺.

Ejemplo 146B

2-(4-formilfenil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

5 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó Pd (PPh₃)₂Cl₂ (70 mg, 0,1 mmol) y formiato de sodio (510 mg, 7,5 mmol) y se purgó con monóxido de carbono. Se añadió DMF (7 mL) y 2-(4-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1,8 g, 5 mmol) mediante jeringuillas. La mezcla se agitó enérgicamente a 100 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante 8 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre éter (100 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc : hexano = 1 : 10) para obtener el compuesto del título (0,31 g, rendimiento 20%) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ESI) m/z: 309 (M+1)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.73-1.88(m, 3H), 2.31-2.41(m, 1H), 3.57-3.67(m, 2H), 4.84-5.06 (m, 3H), 6.84-6.86(m, 1H), 7.12-7.34(m, 4H), 7.41-7.43(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85-7.87(d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.98-9.99(d, J = 6.0 Hz, 1H).

15 Ejemplo 146C

2-(4-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilimino)metil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de (E)-bencilo

Una mezcla de 2-(4-formilfenil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (0,62 g, 2 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (0,298 g, 2 mmol), MgSO₄ (2,4 g, 20 mmol) en CH₃CN (20 mL) se sometió a reflujo a 120 °C durante 4 días. Después de la filtración en caliente, el filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:DCM: hexano = 1: 1: 6) para obtener el compuesto del título (0,35 g, rendimiento 30%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 440 (M+1)⁺.

Ejemplo 146D

2-(4-(1-(benciloxicarbonil)pirrolidin-2-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

25 A una solución de 2-(4-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilimino)metil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de (E)-bencilo (0,5 g, 1,14 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (0,284 g, 2,28 mmol) en propionato de etilo seco (5 mL) se añadió EtONa (0,155 g, 2,28 mmol) en EtOH (6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció el material de partida, tal como se monitorizó mediante TLC. A continuación, la mezcla de reacción se extinguió con 0,5 mL de agua, la mezcla resultante se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (130 mg, rendimiento 20%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ESI) m/z: 592 (M+1)⁺.

Ejemplo 146E

2-(4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

35 A una solución agitada de 2-(4-(1-(benciloxicarbonil)pirrolidin-2-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (130 mg, 0,22 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió N₂H₄.H₂O (2 mL), la reacción se hizo continuar durante 4 horas, a continuación la mezcla se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc : hexano = 1 : 2) para obtener el compuesto del título (100 mg, rendimiento 81%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 560 (M+1)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.77-1.90(m, 3H), 2.25(m, 1H), 3.65-3.68(m, 2H), 4.10-4.23(m, 2H), 4.59-4.61(d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.90-5.14(m, 2H), 6.82-7.09(m, 10H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.37(s, 2H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.77-7.79(m, 1H), 9.61(s, 1H).

40 Ejemplo 146F

9-(4-Fluorofenil)-8-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

45 2-(4-(9-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,7,8,9-tetrahidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-8-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (60 mg, 0,107 mmol) se disolvió en metanol destilado (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón (11 mg, 0,01 mmol) durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, el catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite, y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH: DCM = 1: 10) para obtener el compuesto del título (5 mg, rendimiento 11%) en forma de una espuma de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 426(M+1)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.78-1.88

(m, 1H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 4.34-4.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.75-4.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 4H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H).

Ejemplo 147

5 8-(4-Fluorofenil)-9-metil-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 147A

2-(4-fluorofenil)-3-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

10 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,38 mmol) y carbonato de cesio (268 mg, 0,76 mmol) en DMF (10 mL) se añadió yodometano (0,2 mL, 2,28 mmol) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 horas y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. Se le añadió 50 mL de agua a la solución resultante, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Los extractos se concentraron para obtener el producto crudo en forma de un sólido de color amarillo (145 mg, rendimiento 90%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z : 408 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 147B

8-(4-Fluorofenil)-9-metil-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

20 2-(4-fluorofenil)-3-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (70 mg, 0,18 mmol) se añadió a monohidrato de hidrazina (5 mL), y la mezcla se agitó a 67 °C durante 10 horas. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 mg, rendimiento 14%). LC-MS (ESI) m/z : 376 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.79 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 6.68-6.69 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 6.84-6.85 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.16-7.18 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43-7.45 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 7.57-7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 12.30 (s, 1H).

Ejemplo 148

25 9-(4-Fluorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 148A

1-Bencil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído

30 A una solución de 1*H*-imidazol-2-carbaldehído (240 mg, 2,4 mmol) y carbonato de potasio (662 mg, 4,8 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a 0 °C, se añadió (bromometil)benceno (493 mg, 2,88 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se filtró, se evaporó para eliminar el acetonitrilo del filtrado, se añadió EtOAc para extraer los residuos y se lavó el extracto con salmuera y agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (EtOAc: hexano = 1: 9) para obtener el compuesto del título (430 mg, rendimiento 95%). LC-MS (ESI) m/z : 187 (M+1)⁺.

Ejemplo 148B

35 (*E*)-4-((1-Bencil-1*H*-imidazol-2-il)metilnamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

La mezcla de 1-bencil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (430 mg, 1,48 mmol), 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (221 mg, 1,48 mmol) y sulfato de magnesio (4,3 g) en acetonitrilo se calentó a reflujo durante 48 hora. A continuación, la mezcla se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. El producto crudo se recristalizó a partir de isopropanol para obtener el compuesto del título (470 mg, 65%). LC-MS (ESI) m/z : 318 (M+1)⁺.

40 Ejemplo 148C

2-(1-bencil-1*H*-imidazol-2-il)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una solución de (*E*)-4-((1-bencil-1*H*-imidazol-2-il)metilnamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (470 mg, 1,48 mmol) en propanato de etilo (5 mL), se le añadió EtONa/EtOH (136 mg de sodio en 5 mL de etanol) y se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa

orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc: hexano = 1:9 a 1:1) para obtener el compuesto del título (280 mg, rendimiento 40%). LC-MS (ESI) m/z: 470 (M+1)⁺.

Ejemplo 148D

5 8-(1-Bencil-1H-imidazol-2-il)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona

Una mezcla de 2-(1-bencil-1*H*-imidazol-2-il)-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (280 mg, 0,59 mmol) y monohidrato de hidrazina (2 mL, 85%) en metanol (4 mL), se agitó a 40 °C durante 2 horas y a continuación se evaporó hasta quedarse en la mitad del volumen original. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (200 mg, rendimiento 96%). LC-MS (ESI) m/z: 437 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 148E

9-(4-Fluorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 8-(1-bencil-1*H*-imidazol-2-il)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona (200 mg, 0,46 mmol) e hidróxido de paladio (200 mg) en metanol (4 mL), se purgó con hidrógeno y se agitó a 60 °C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se filtró, se evaporó para eliminar el disolvente y el sólido se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (150 mg, rendimiento 94%). LC-MS (ESI) m/z: 348 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 4.58 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 1 H), 7.87 (s, 1H).

Ejemplo 149

5-Fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona

20 Ejemplo 149A

7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una solución de (*E*)-4-(bencilidenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (1,25 g, 4,9 mmol), Na₂SO₃ anhidro (1,24 g, 9,82 mmol), Na₂SO₄ anhidro (2 g, 14,7 mmol) y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (900 mg, 8,1 mmol) en propionato de etilo (50 mL), se añadió EtONa [(sodio 316 mg, 13,8 mmol) en 25 mL de etanol] a 40 °C, a continuación la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida, se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4) y se concentró hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano: metanol = 200:1 a 50:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color verde (190 mg, rendimiento 10%). LC-MS (ESI) m/z: 395 (M+1)⁺.

Ejemplo 149B

30 5-Fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8-fenil-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona

A una solución de 7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (186 mg, 0,47 mmol) en metanol (1 mL), se añadió monohidrato de hidrazina (0,5 mL), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. A continuación, la mezcla se filtró para obtener un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento 24%). LC-MS (ESI) m/z: 363 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.63 (s, 3H), 4.94-5.03 (m, 2H), 6.91-6.94 (dd, *J*₁ = 11.6 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.08 (dd, *J*₁ = 9.6 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

Ejemplo 150

9-(4-Fluorofenil)-9-hidroxi-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 150A

40 3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una mezcla de (*E*)-4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metilnamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (590 mg, 2,4 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (300 mg, 2,4 mmol) en propionato de etilo (20 mL) se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol [sodio (220 mg, 9,6 mmol) en etanol (10 mL)]. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con agua (10 mL) y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo

se disolvió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash para obtener el compuesto del título (100 mg, rendimiento 10%). LC-MS (ESI) m/z: 410 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 150B

9-(4-Fluorofenil)-9-hidroxi-8-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Una mezcla de 3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (60 mg) en monohidrato de hidrazina al 85% (0,2 mL) y metanol (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (metanol:diclorometano = 1: 20) para obtener el compuesto del título (50 mg, rendimiento 80%). LC-MS (ESI) m/z: 378 (M+1)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.44 (s, 3H), 5.24 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.98-7.06 (m, 4H), 7.11-7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.56-7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

Ejemplo 151

8-(4-Fluorofenil)-8-metil-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

15 Ejemplo 151A

(*E*)-4-(1-(4-Fluorofenil)etilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona

A una solución de 4-aminoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (1 g, 6,7 mmol) y 1-(4-fluorofenil)etanona (1,4 g, 10,1 mmol) en tolueno (35 mL) se añadió sulfato de magnesio anhidro (8,8 g, 73,7 mmol) y ácido acético (0,2 mL) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 120 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 90 °C y se filtró. Después de lavar la torta de filtración con acetonitrilo, los filtrados se combinaron y se evaporaron hasta secarlos para obtener un sólido de color amarillo, que se lavó con éter de petróleo para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,58 g, rendimiento 88%). LC-MS (ESI) m/z: 270(M+1)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.00-7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.51-7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H).

25 Ejemplo 151B

2-(4-fluorofenil)-2-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una solución de 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (580 mg, 5,2 mmol) y (*E*)-4-(1-(4-fluorofenil)etilidenamino)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (1 g, 3,7 mmol) en propionato de etilo (20 ml), se añadió rápidamente EtONa [sodio (340 mg, 14,8 mmol) en 8 mL de etanol] a 0 °C, a continuación la mezcla se agitó a 30 °C durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo (150 mL) a la mezcla resultante y ésta se lavó con agua (25 mL x 3), las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron hasta secarlas para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano: metanol = 200:1 a 50:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (120 mg, rendimiento 8%). LC-MS (ESI) m/z: 408 (M+1)⁺.

Ejemplo 151C

35 8-(4-Fluorofenil)-8-metil-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

A una solución de 2-(4-fluorofenil)-2-metil-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de etilo (120 mg, 0,30 mmol) en metanol (4 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,7 mL) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 30 °C durante 10 horas. El disolvente se evaporó para obtener un sólido crudo que se lavó con 14 mL de una mezcla de acetato de etilo y metanol (13:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color verde (40 mg, rendimiento 36%). LC-MS (ESI) m/z: 376 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.39 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.74 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.16-7.19 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.25-7.28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 3H), 12.05 (s, 1H).

Ejemplo 152

45 Racemato de (8*R*,9*R*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido [4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*S*,9*S*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona; y racemato de (8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-

metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Ejemplo 152A

5 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo

A una solución de (*E*)-4-(4-((dimetilamino)metil)encilidenamino)-6-fluoroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (4,2 g, 13,5 mmol) y compuesto 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído (3,0 g, 27 mmol) en propionato de etilo (150 mL) se añadió rápidamente NaOEt [sodio (870 mg, 37,8 mmol) en 70 mL de etanol] a 40 °C, a continuación la mezcla se agitó a 48 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (250 mL x 3). El extracto se evaporó para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano: metanol = 50:1 a 10:1) para obtener el compuesto del título (560 mg, rendimiento 9%) (una mezcla de isómeros *cis* y *trans*). LC-MS (ESI) *m/z*: 452 (M+1)⁺.

Ejemplo 152B

15 Racemato de (8*R*,9*R*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido [4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*S*,9*S*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona; y racemato de (8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

A una solución de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-7-fluoro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de etilo (560 mg, 1,24 mmol, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) en metanol (2 mL), se añadió monohidrato de hidrazina (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa, y a continuación HPLC preparativa, para obtener los dos pares de diastereómeros en forma de unos sólidos de color blanco (racemato de (8*R*,9*R*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*S*,9*S*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (20 mg, rendimiento 4%). LC-MS (ESI) *m/z*: 420 (M+1)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.16 (s, 6H), 2.88 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 4.73-4.74 (d, *J*₂ = 4.0 Hz, 1H), 5.02-5.03 (d, *J*₂ = 4.0 Hz, 1H), 6.92-6.95 (dd, *J*₁ = 10.8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.07-7.09 (dd, *J*₁ = 10.8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.04-7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23-7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 12.45 (s, 1H). Racemato de (8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*R*,9*S*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona: 140 mg, rendimiento 27%). LC-MS (ESI) *m/z*: 420 (M+1)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.10 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.91-4.99 (m, 2H), 6.91-6.95 (dd, *J*₁ = 2.4, *J*₂ = 11.2 Hz, 1H), 7.05-7.08 (dd, *J*₁ = 2.4, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35-7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

35 Ejemplo 153

Racemato de (8*S*,9*S*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*R*,9*R*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

Un racemato de (8*R*,9*S*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*S*,9*R*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (600 mg, 1,67 mmol) se añadió a NaOH al 30% (32 mL) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 85 °C durante 3 horas. A continuación, la solución se enfrió a 5 °C y se filtró para obtener 555 mg de un sólido blanco, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento 7%). LC-MS (ESI) *m/z*: 362 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.74 (s, 3H), 4.47 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.07-7.17 (m, 6H), 7.40-7.42 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.55-7.59 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 12.23 (s, 1H).

Ejemplos en resolución quiral

Ejemplo 154

Enantiómeros de (8*R*,9*S*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*S*,9*R*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona se disolvió en DMF y se realizó una resolución quiral utilizando cromatografía superfluida (SFC) con la columna quiral IA, y metanol (30%) y CO₂ (70%) como eluyentes.

Ejemplo 155

- 5 Enantiómeros de (8*R*,9*S*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

10 5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona se disolvió en DMF y se realizó una resolución quiral utilizando cromatografía superfluida (SFC) con la columna quiral IA, y metanol (20%) y CO₂ (80%) como los eluyentes.

Ejemplo 156

(8*R*,9*S*)-5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

15 5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona se disolvió en DMF y se realizó una resolución quiral utilizando cromatografía superfluida (SFC) con la columna quiral IA, y metanol (30%) y CO₂ (70%) como eluyentes.

Ejemplo 157

(8*R*,9*S*)-8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*S*,9*R*)-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

20 8-(4-Fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona se disolvió en DMF y se realizó una resolución quiral utilizando cromatografía superfluida (SFC) con la columna quiral IA, y metanol (30%) y CO₂ (70%) como los eluyentes.

Ejemplo 158

25 (8*R*,9*S*)-8-(4-(Azetidín-1-ilmetil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*S*,9*R*)-8-(4-(azetidín-1-ilmetil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

8-(4-(Azetidín-1-ilmetil)fenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona se disolvió en metanol y se realizó una resolución quiral utilizando cromatografía superfluida (SFC) con la columna quiral OJ-H, y metanol (40%) y CO₂ (60%) como los eluyentes.

Ejemplo 159

30 (8*R*,9*S*)-8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y (8*S*,9*R*)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido [4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona

35 8-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-5-fluoro-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona se disolvió en metanol y se realizó una resolución quiral utilizando cromatografía superfluida (SFC) con la columna quiral AS-H, y metanol (20%) y CO₂ (80%) como los eluyentes.

Estudios biológicos

Se evaluaron los efectos inhibidores de los compuestos de ensayo contra la enzima PARP 1 humana utilizando el Kit de ensayo PARP de quimioluminiscencia de Trivigen's Universal (Trevigen CAT#4676-096-K), para lo cual se siguió el protocolo recomendado por el fabricante.

40 Inmediatamente antes de realizar el ensayo, se prepararon los siguientes reactivos: A) un tampón de ensayo 20 x PARP fue diluido a 1x con dH₂O; B) cóctel 10 x PARP que contiene una mezcla de NAD y NAD biotinilado, fue diluido mediante la adición de ADN activado x10 y un tampón de ensayo 1 x PARP. Tanto el cóctel de PARP como el ADN activado son 1 x después de la dilución; C) todos los compuestos de ensayo se disolvieron inicialmente en DMSO, y posteriormente se diluyeron en serie con un tampón de ensayo 1 x PARP; D) se diluyó la enzima PARP 1 humana recombinante con un tampón de ensayo 1 x PARP para generar 0,5 unidades/15 µl; E) 10 x diluyente Strep

45

fue diluido a 1 x con 1 x PBS/0,1% de Triton X-100: F) justo antes de su uso, diluir Strep-HRP 500 veces con 1x diluyente Strep.

- 5 Los ensayos quimioluminiscentes para determinar la actividad de la PARP se realizaron en placas blancas de 96 pocillos que fueron recubiertas previamente con histona. En resumen, se retiraron las tiras de los pocillos de la envoltura, se añadió 50 µl/cavidad de tampón de ensayo 1X PARP para rehidratar las histonas y se realizó la incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La eliminación del tampón 1X PARP de los pocillos se logró dando golpecitos con los pocillos servilletas de papel. Se añadieron diluciones en serie de los compuestos de ensayo a unos pocillos de duplicación a razón de 10 µl/volumen de pocillo. Las concentraciones finales de ensayo se encontraron habitualmente entre 1 y 0,0001 µM. Posteriormente, se añadió la enzima humana recombinante PARP 1 a 0,5 unidades de enzima PARP 1/pocillo en cantidades de 15 µl/volumen de pocillo. El volumen combinado de la enzima y el inhibidor fue de 25 µl. Se incuban las mezclas de enzima/inhibidor durante 10 minutos a temperatura ambiente. Para iniciar la reacción, se añadieron 25 µl/pocillo del cóctel 1 x PARP a todos los pocillos. Los controles incluían pocillos de respaldo con tampón de ensayo 1 x solo (sin PARP) y pocillos sin inhibidor para determinar el valor máximo o el 100% de la actividad de PARP. En todos los casos el volumen de reacción final fue de 50 µl.
- 10
- 15 Se dejó que las reacciones continuaran durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación la placa se lavó 4 veces con 200 µl/pocillo de 1X PBS/0,1% Triton X-100, utilizando el lavador de tiras automatizado ELx50 (BIO-TEK). Después del lavado, todos los pocillos se incubaron durante 60 minutos con 50 µl/pocillo de Strep-HRP, diluido con 1 x diluyente Strep. La placa se lavó cuatro veces con 200 µl/pocillo con 1 X PBS/0,1 % Triton X-100, utilizando el lavador de tiras automatizado ELx50 (BIO-TEK). Después del lavado, los pocillos se secaron dando golpecitos sobre servilletas de papel. Se mezclan volúmenes iguales de PeroxyFlow™ A y B entre sí, y se añadie 100 µl por pocillo. La emisión de luz se determinó de forma inmediata en un lector de placas (EnVision, de Perkin Elmer) ajustado para medir la quimioluminiscencia.
- 20

El porcentaje de actividad enzimática para cada compuesto se calcula a continuación utilizando la siguiente ecuación:

$$25 \quad \% \text{Inhibición} = \frac{\text{Control Actividad} - X}{\text{Control Actividad} - \text{Control negativo}} \times 100\%$$

Se caculó los valores de la IC₅₀ (la concentración a la cual se inhibe el 50% de la actividad enzimática) de cada compuesto de ensayo utilizando el software GraphPad Prism5.

- 30 Todos los compuestos sometidos a ensayo presentaban, o se esperaba que presentaran, una actividad inhibidora enzimática sobre la PARP. De los compuestos utilizados, más de 100 compuestos presentaron una actividad inhibidora de la PARP en el ensayo enzimático inferior a 50 nM, con aproximadamente 60 de estos compuestos con una actividad inhibidora inferior a 5 nM.

- 35 El ensayo de quimio-sensibilización determina el grado en el que un inhibidor de PARP potencia el efecto de destrucción de células tumorales de los fármacos citotóxicos expresado como PF₅₀ (factor de potenciación en GI₅₀). 8.000 células LoVo fueron sembradas en cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano en un volumen de 50 µl, y se incubaron en F12K con un contenido del 10% (v/v) de FBS (medio) durante la noche a 37 °C. Se añadieron las células con 50 µl de solo el medio, un medio con un contenido de 2 µM de inhibidor de PARP, un medio que contenía concentraciones crecientes de Temozolomida (0-2000 µM), y un medio que contenía 2 µM de inhibidor de PARP y concentraciones crecientes de Temozolomida (0-2000 µM). El rango de concentración final para Temozolomida era de 0-1000 µM en los casos en que correspondía; la concentración final del inhibidor de PARP fue de 1 µM en los casos en que correspondía. La concentración final de DMSO era del 1% en cada pocillo. Se permitió el crecimiento de las células durante 5 días antes de determinar la supervivencia de celular mediante tinción CellTiter Glo (Promega, Madison, WI, EE. UU.). El crecimiento de las células, determinado después de sustraer valores 0 de tiempo, fue expresado como el porcentaje del pocillo de control que contenía un medio con DMSO al 1%. Los valores de GI₅₀ (concentración del fármaco que inhibe el crecimiento en un 50%) se calcularon a partir de curvas generadas por ordenador (GraphPad Software, Inc. San Diego CA). El factor de potenciación [PF₅₀ (factor de potenciación en GI₅₀)] se calculó como GI₅₀ de solo Temozolomida/GI₅₀ de Temozolomida + inhibidor de PARP. Referencia: Thomas H.D. et al. (2007). Preclinical selection of a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor for clinical trial. *Molecular Cancer Therapy*, 6, 945-956.
- 40
- 45

La mayoría de los compuestos sometidos a ensayo presentaron un PF₅₀ superior a 2X.

50 Estudios de xenoinjertos

Estudio de la eficacia antitumoral en animales *in vivo*

- Se utilizaron ratones nu/nu atómicos hembra (de 8 a 10 semanas de edad) para todos los estudios de xenoinjerto *in vivo*. Los ratones fueron puestos en cuarentena durante al menos una semana antes de su manipulación en los experimentos. Se implantaron unas células de crecimiento exponencial o fragmentos de tumor de aparición *in vivo* subcutáneamente en el lateral derecho de ratones desnudos. Los ratones portadores de tumores fueron distribuidos aleatoriamente según el tamaño del tumor en grupos de seis a ocho ratones cada uno en cada estudio (un tamaño medio de tumor de aproximadamente $\sim 150 \text{ mm}^3$). Se observó a los ratones a diario para determinar su supervivencia y se midieron los tumores dos veces por semana mediante un calibre en dos dimensiones, y se convirtió a masa tumoral utilizando la fórmula para un elipsoide prolato ($V = 0,5 \times a \times b^2$), donde a y b son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente, y asumiendo una densidad unitaria ($1 \text{ mm}^3 = 1 \text{ mg}$).
- 5
- 10 **Actividad de agente único:** los inhibidores de PARP fueron evaluados en xenoinjertos de Capan-1 y MX-1 para determinar las actividades del agente único. Los compuestos fueron dosificados por vía oral (p.o.), una vez al día durante 28 días en un vehículo al 10% de DMAc/ 6% de Solutal /84% de PBS, y se utilizó el mismo vehículo como control. Los ratones fueron monitorizados de forma continua durante durante 10 días más después del último día de dosificación.
- 15 **Estudio de combinación:** los compuestos inhibidores de PARP descritos en la presente patente, en un vehículo de 10% DMAc/6% de Solutal/84% de PBS, fueron administrados bien por vía oral, una vez al día durante cinco días con Temozolomida (17 mg/kg o 34 mg/kg, p.o., 30 minutos después de cada dosificación de los compuestos) en modelos de xenoinjertos SW620, o bien se dosificó por vía oral, una vez al día durante 8 días con 6 mg/kg de cisplatino (una vez ip en el día 3, 30 minutos después de la primera dosis de inhibidores de PARP) en un modelo del xenoinjerto
- 20 MX-1. Se observó a los ratones y se midieron los tumores individuales durante 30 días más después de la última dosificación de los compuestos inhibidores de la PARP.

Los estudios en animales *in vivo* sobre unos pocos compuestos potentes inhibidores de la PARP descritos en la sección de los Ejemplos, han demostrado actividades del agente único a la hora de reducir el crecimiento tumoral tanto en MX-1 como en Capan-1 por sí mismos cuando se administran por vía oral durante 28 días. Unos pocos compuestos, cuando se combinan con el agente que daña el ADN Temozolomida, ralentizaron significativamente la progresión de los tumores en el modelo SW620. En el modelo de xenoinjerto de mama MX-1, estos compuestos potenciaron el fármaco a base de platino Cisplatino, causando la regresión de los tumores establecidos, mientras que con dosis comparables de cisplatino o de inhibidor de la PARP solos, únicamente se mostró una reducción de pequeña a moderada de los tumores.

25

30 **Células V-C8 deficientes en BRCA-2 o células VC8 + B2 complementadas con BRCA2**

Se implantaron células V-C8 deficientes en BRCA-2 o células VC8 + B2 complementadas con BRCA2 pr vía intramuscular en el muslo de 40 ratones desnudos CD-1. Se inician los tratamientos cuando los tumores tienen un tamaño medible (diámetro aproximado de la pata 11 mm). Los animales reciben un compuesto de la Fórmula (I), (IA), o (II) (dos dosis de 25 ó 50 mg/kg en solución salina), o bien una solución salina (10 mg/ml) administrado por

35 vía intraperitoneal en los días 1-5, y se monitorizan a diario durante el tratamiento (se registran las mediciones de los tumores, pesos corporales y las pruebas clínicas); y según se requiera después del último tratamiento.

Tumores derivados de células ES

Se producen tumores derivados de células ES (teratomas) mediante inyección subcutánea de 2×10^6 células ES en ratones atómicos BALB/c-desnudos (nu/nu). Se inyectó a 40 ratones células ES deficientes en BRCA-2 o células isogénicas de tipo silvestre. Dos días después de la inyección de células, se inició el tratamiento con un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II). Durante tres días consecutivos, se administraron dos dosis intraperitoneales de un compuesto de las Fórmulas (I), (IA) o (II) o de un vehículo, con una diferencia de 6 horas, cada en una dosis de 15 mg/kg por animal. Este tratamiento se detiene durante 5 días y a continuación se reinicia durante otros 3 días consecutivos. Se monitoriza el crecimiento de los tumores a partir de un volumen mínimo de $0,2 \text{ cm}^3$.

40

Los ensayos *in vitro* divulgados en la presente patente, junto con otros ensayos *in vitro* conocidos (Farmer et al., Nature 2005; 434: 913-7: clonogenic survival assay finding that a BRCA2-deficient cell line V-C8, compared with the BRCA2 wild type control exhibited sensitivity to AG14361, a PARP-1 inhibitor, ($K_i = 5 \text{ nM}$) and NU1025, a moderately potent PARP-1 inhibitor ($K_i = 50 \text{ nM}$), & McCabe et al., Cáncer Biology & Therapy 2005; 4;9, 934-36; clonogenic survival assay using CAPAN-1 cells maintained in DMEM supplemented with FCS (20% v/v), glutamine and antibiotics showing sensitivity to PARP inhibition using KU0058684), demuestra la actividad de los inhibidores de PARP en una situación de ensayo estático. Adicionalmente, se han utilizado modelos de animales para analizar la relación entre los ensayos *in vitro* y los parámetros de la eficacia *in vivo*. A modo de ejemplo únicamente, Farmer et al., ha demostrado la eficacia *in vivo* en el bloqueo del crecimiento de los tumores deficientes en BRCA2 utilizando el KU0058684, un inhibidor de la PARP-1. Nature 2005; 434:913-7. Esto indica que la inhibición de la PARP-1 es un

45

50

55 tratamiento viable para el cáncer para los portadores de la mutación BRCA1/2. Además, el KU0059436, un inhibidor de la PARP-1, se encuentra actualmente en ensayos clínicos en Fase I para pacientes con tumores sólidos

avanzados. Dada esta información, es probable que los compuestos de la Fórmula (I), (IA) o (II) que han demostrado una acción inhibitoria in vitro muestren una eficacia análoga in vivo (en ratones y en humanos).

Ensayo clínico en Fase II de seguridad y eficacia de los compuestos de la Fórmula (I), (IA) o (II)

5 El objetivo de este ensayo en fase II es el de estudiar los efectos secundarios y la mejor dosis de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II), y determinar cómo de bien funciona a la hora de tratar pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, o con cáncer de ovarios avanzado.

Objetivos:

Primarios:

10 A. Determinar la tasa de respuesta a un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, o cáncer de ovarios avanzado que se muestra para expresar las mutaciones BRCA 1 o 2;

B. Evaluar la toxicidad de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) en estos pacientes.

Secundarios:

15 A. Evaluar el tiempo para la progresión y supervivencia general en pacientes tratados con un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II)

B. Estudiar la farmacocinética de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) en estos pacientes

C. Evaluar la actividad de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) en los linfocitos de la sangre periférica de pacientes heterocigotos para BRCA1 y 2.

Terciarios:

20 A. Evaluar la expresión de la PARP utilizando inmunoensayos cuantitativos western blot;

B. Investigar la farmacogenómica, incluyendo CYP2D6 y CYP3A5, las proteínas de transporte del fármaco, además de los polimorfismos en los genes que codifican las propias enzimas PARP

C. Analizar muestras de biopsias de tumores (cuando sea posible) para determinar el estado de la mutación BRCA, la actividad de la PARP, y la expresión de PARP

25 D. Analizar secciones en parafina de biopsias de diagnóstico/procedimientos operativos originales (cuando se disponga de ellas) para determinar el estado de la enzima reparadora del ADN, utilizando técnicas inmunohistoquímicas

30 E. Analizar células obtenidas del fluido ascítico o pleural (siempre que estén disponibles) para realizar un cultivo de células primarias para determinar la función de la vía de reparación de la rotura de la doble cadena de ADN.

Pacientes: sujetos susceptibles de ser elegidos serán hombres y mujeres de 18 años de edad y mayores

Criterios:

- Características de la enfermedad:

35 ○ Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, o cáncer de ovarios avanzado, confirmado histológicamente

- Ha de satisfacer uno de los siguientes criterios:

- demuestra ser un portador de una mutación conocida de BRCA1 o BRCA2;

- considerado muy probablemente portador de la mutación BRCA1 o BRCA 2 (puntuación de ≥ 20 según criterios de Manchester)

ES 2 625 817 T3

- no más de 3 regímenes previos a la quimioterapia para pacientes con cáncer de mama o de ovario
 - Más de 2 meses desde la quimioterapia anterior que contiene carboplatino o cisplatino para cáncer de ovario
- 5 ○ enfermedad medible según se define de acuerdo con los criterios RECIST y medida con rayos X, TAC, o imagen de RM
 - los pacientes con enfermedad osteológica deben tener otra enfermedad medible para su evaluación
 - las lesiones anteriormente irradiadas no pueden utilizarse para ninguna enfermedad medible
- 10 ○ sin metástasis cerebral conocida
- estado de los receptores hormonales no especificado
- Características del paciente:
 - Estado funcional según la OMS: 0-1
 - Expectativa de vida ≥ 12 semanas
 - 15 ○ Status menopáusico no especificado
 - Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL
 - Neutrófilos absolutos $\geq 1.500/\text{mm}^3$
 - Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
 - Bilirrubina en suero $\leq 1,5$ veces el límite superior del normal (ULN)
 - 20 ○ ALT o AST $\leq 2,5$ veces el ULN (≤ 5 veces el ULN si se debe al tumor)
 - Velocidad de filtración glomerular (GFR) ≥ 50 mL/min
 - Sin embarazo ni lactancia materna
 - Test de embarazo negativo
 - 25 ○ Las pacientes fértiles deben utilizar dos formas de anticoncepción sumamente efectivas (es decir, anticonceptivos orales, inyectados, o anticonceptivos hormonales implantados, dispositivo intrauterino, método de barrera de preservativo más espermicida, o ser quirúrgicamente estériles), cuatro semanas antes (mujeres), durante y hasta seis meses después (hombres y mujeres) de haberse completado la terapia del estudio.
 - Capacitados para cooperar con el tratamiento y el seguimiento
 - 30 ○ Sin enfermedad sistémica no maligna, incluyendo infecciones activas no controladas
 - Sin condición maligna concurrente, excepto carcinoma in situ de cervix uterino tratado adecuadamente con conización, carcinoma de células basales o de células escamosas de la piel, o carcinoma de mama o de ovario
 - 35
 - son susceptibles de elección supervivientes de cáncer que han sido sometidos a una terapia potencialmente curativa para una condición maligna anterior, que no tengan evidencia de dicha enfermedad durante cinco años, y que se consideran estar en bajo riesgo de recurrencia

- o Sin enfermedad cardiaca activa o inestable ni historia de infarto de miocardio dentro del periodo de tiempo de los 6 meses previos
 - pacientes con signos o síntomas cardiovasculares deberían someterse a un escáner MUGA o ecocardiograma, y aquellos con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del límite establecido institucionalmente como normal, deberían ser excluidos
- o Sin otra condición que, en opinión del investigador, no haría del paciente un buen candidato para este estudio.

Terapia concurrente anterior:

- Al menos cuatro semanas desde tratamiento anterior con radioterapia (excepto por razones paliativas), terapia endócrina, inmunoterapia o quimioterapia (6 semanas para nitrosoureas y mitomicina C)
- Al menos 4 semanas desde cirugía torácica y/o abdominal mayor y con recuperación
- Se permite radioterapia concurrente para el control del dolor óseo o lesiones de la piel, pero no dentro de los 5 días de la última dosis del fármaco de estudio
- Se permiten bisfosfonatos simultáneos siempre y cuando la dosis sea estable y el tratamiento haya comenzado al menos dos semanas antes del reclutamiento
- Sin toxicidades no resueltas (CTCAE \geq grado 1) debidas a tratamientos anteriores (excepto para alopecia)
- Sin terapia anti-cancerígena concurrente ni fármacos sometidos a investigación
- Sin terapia antibiótica concurrente con tetraciclina durante periodos prolongados (se permiten tratamientos de corta duración [de 5-7 días] para el tratamiento de infecciones)

Diseño del estudio: el presente es un estudio de dosis escalonadas seguido de un estudio multicéntrico en abierto. Los pacientes se agruparán de acuerdo con el tipo de tumor (de mama vs de ovario) y el estado de la mutación (BRCA1 vs BRCA2). Los pacientes recibirán un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) (en una de las diversas dosificaciones posibles) durante 30 minutos una vez al día en los días 1-5. El tratamiento se repite cada 21 días durante 12 tandas en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad no aceptable. Los pacientes que logren una enfermedad estable o que responda al tratamiento pueden recibir tandas adicionales de tratamiento según el criterio del Investigador Jefe del DDO (del inglés Drug Development Office). Los pacientes serán sometidos a extracción de muestras de sangre periódicamente para realizar estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos. Las muestras serán analizadas para determinar las mediciones de los marcadores tumorales (CA 125 o CA 15.3), niveles en plasma de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (II) mediante cromatografía líquida /espectrometría de masas/espectrometría de masas, actividad de la PARP, y expresión de la proteína PARP mediante inmunoensayos de tipo western blot. También se recogerán las secciones incluidas en parafina de la biopsia de diagnóstico original y se analizan para determinar la expresión de la proteína PARP mediante una técnica inmunohistoquímica. Se pueden recoger los fluidos pleurales y ascíticos y analizarlos para determinar la eficacia en la reparación de la rotura de la doble cadena del ADN mediante una técnica histoquímica. Algunos pacientes también serán sometidos a biopsia de los tumores, y las muestras serán analizadas para determinar la mutación de BRCA2 además de la actividad de la PARP mediante ensayo de inmunoblotting validado para PARP. Después de haberse completado el tratamiento del estudio, se hará seguimiento a los pacientes durante 28 días.

Resultado de las mediciones primarias:

- evaluación de la actividad antitumoral según RECIST utilizando el tamaño de los tumores medido clínica o radiológicamente con escáner TAC, imagen de RM, rayos X estándar, u otras técnicas de toma imágenes
- Perfil de seguridad

Resultado de las mediciones secundarias:

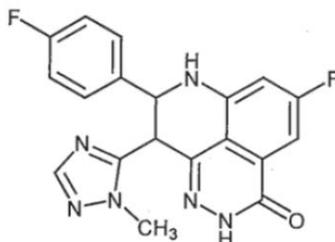
- Tiempo hasta la progresión y supervivencia general
- Niveles en plasma mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas/espectrometría de masas

ES 2 625 817 T3

- Actividad de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) medida ex vivo utilizando ensayos validados
 - Expresión de PARP utilizando inmunoensayos cuantitativos western blot
 - Farmacogenómica que incluye CYP2D6 y CYP3A5, proteínas de transporte del fármaco, además de los polimorfismos en los genes que codifican las propias enzimas PARP
- 5
- Estado de mutación de BRCA, actividad de la PARP, y expresión de la PARP en muestras de biopsia de tumores (cuando sea posible)
 - Estado de la enzima de reparación del ADN utilizando técnicas inmunohistoquímicas en secciones incluidas en parafina de biopsias de diagnóstico/procedimientos operativos originales (cuando se disponga de ellos)
- 10
- Función de la vía de reparación de roturas de la doble cadena del ADN en células obtenidas del fluido ascítico o pleural (en casos en los que estén disponibles), para el cultivo de células primarias

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

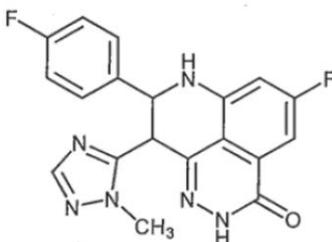
5 2. Compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es

(i) (8R,9S)-5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(ii) (8S,9R)-5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. Compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es (8S,9R)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador, excipiente, aglutinante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, donde el compuesto es

(i) (8R,9S)-5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

20 (ii) (8S,9R)-5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Composición según la reivindicación 5, donde el compuesto es (8S,9R)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 7. Composición según la reivindicación 4 o 5, donde la composición es adecuada para su administración por vía oral, bucal, sublingual, intravenosa, mediante inhalación, vía nasal, para inyección, vía tópica, oftálmica, rectal, parenteral, o transdérmica.

8. Composición según la reivindicación 7, donde la composición es adecuada para su administración por vía oral.

9. Composición según la reivindicación 8, donde la composición adecuada para su administración por vía oral se encuentra en una forma de dosificación unitaria, opcionalmente donde la unidad de dosificación es un comprimido,

polvos, una píldora, una gragea, una cápsula, un líquido, un gel, un jarabe, un elixir, una suspensión espesa, o una suspensión.

10. Composición según la reivindicación 9, donde la forma de dosificación unitaria comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg del compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 11. Composición según la reivindicación 8, donde la composición para administración por vía oral está:

(i) en una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5 mg/kg del compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, administrable como dosis diaria; o

10 (ii) en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente administrable en dosis divididas en hasta cuatro veces al día o en una forma de liberación prolongada.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-11 para su uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

15 13. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 12, donde el método comprende la administración del compuesto o composición simultánea o secuencialmente con radiación ionizante, uno o más agentes quimioterapéuticos, o una combinación de los mismos.

14. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 12, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovarios, tumor del endometrio, carcinoma del cérvix uterino, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer hematológico, leucemia, cáncer de colon, tumor colorectal, glioblastoma, linfoma, y melanoma.

20 15. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 14, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de colon, y glioblastoma.

16. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 13, donde uno o más de los agentes quimioterapéuticos es independientemente

25 (i) seleccionado entre alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa pegilada, asparaginasa no pegilada, bevacizumab, cetuximab, cisplatino, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluoruracilo, gemtuzumab, metrotexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina, análogo de una hormona antiestrógena, análogo de una hormona antiandrógena, análogo de una hormona liberadora de gonadotropina, interferón alfa, busulfano, melfalano, mecloretamina, tretinoína, irinotecán, topotecán, gefinitinib, imatinib, alopurinol, filgrastim, granisetrona/ondansetrón/palonosetrón y dronabinol; o

30

(ii) un agente alquilante o un inhibidor de la topoisomerasa-1, opcionalmente donde el agente alquilante o inhibidor de la topoisomerasa-1 es metil metanosulfonato, temozolomida y dacarbazina (DTIC), Topotecán, Irinotecán, Rubitecán, Exatecán, Lurtotecán, Gimetecan, Diflomotecan (homocamptotecinas), un no silatecano 7-sustituido, una 7-silicamptotecina, BNP 1350, o XR 11576/MLN 576; o

35 (iii) irinotecán, cisplatino, or temozolomida.

17. Compuesto o composición para su uso según las reivindicaciones 12 a 16, donde el cáncer es deficiente en la vía de reparación de la rotura del ADN de doble cadena (DSB) dependiente de recombinación homóloga (RH).

18. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 17, donde el cáncer comprende una o mas células cancerígenas:

40 (i) que presentan una capacidad reducida o anulada para reparar la DSB del ADN mediante RH en relación con las células normales, donde las células cancerígenas opcionalmente presentan un fenotipo deficiente en BRCA1 o BRCA2, donde las células cancerígenas además opcionalmente son deficientes en BRCA1 o BRCA2; o

45 (ii) deficientes en proteínas implicadas en la reparación de la DSB del ADN mediante RH, donde las células cancerígenas son opcionalmente deficientes en ATM, Rad51, Rad52, Rad54, Rad50, MRE11, NBS1, XRCC2, XRCC3, cABL, RPA, CtIP y MBC.

19. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 17, donde el sujeto a ser tratado es heterocigota para:

(i) una mutación en un gen que codifica un componente de la vía de reparación de la DSB del ADN dependiente de RH; o

5 (ii) una mutación en BRCA1 y/o BRCA2.

20. Compuesto o composición para su uso según las reivindicaciones 12 a 16, donde el cáncer:

(i) es deficiente en la vía de reparación de desapareamiento de bases del ADN, opcionalmente donde las células cancerígenas son deficientes en MutS, MutH y MutL; o

10 (ii) demuestra inestabilidad de los microsatélites debido a vías de reparación del ADN reducidas o dañadas;
o

(iii) demuestra inestabilidad genómica debido a vías de reparación del ADN reducidas o dañadas.