

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 814**

51 Int. Cl.:

C07D 487/06 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2011 PCT/CN2011/085148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13097225**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2011 E 11878508 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2797921**

54 Título: **Dihidrodiazepinocarbazolonas tetra o penta-cíclicas condensadas como inhibidores de PARP**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2017

73 Titular/es:
**BEIGENE, LTD. (100.0%)
Mourant Ozannes, Corporate Services (Cayman)
Limited, Harbour Centre, 42 North Church Street,
PO box 1348
Grand Cayman KY1-1108, KY**

72 Inventor/es:
**ZHOU, CHANGYOU;
REN, BO y
WANG, HEXIANG**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 645 814 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

Dihidro diazepinocarbazolonas tetra o penta-cíclicas condensadas como inhibidores de PARP

5 Descritos en la presente están compuestos tetra o penta-cíclicos condensados los cuales pueden inhibir la actividad de poli(ADP-ribosa)polimerasas (PARPs), composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos, y al uso de los mismos en el tratamiento de ciertas enfermedades.

10 La polis(ADP-ribosa)polimerasas (PARPs), previamente conocidas como poli(ADP-ribosa)sintasas o poli(ADP-ribosa)transferasas, son una familia de proteínas que contienen un dominio catalítico PARP (*BMC Genomics*, 2005 Oct. 4; 6: 139.). Aproximadamente 17 miembros de PARPs han sido descubiertos hasta ahora, que incluyen PARP-1, PARP-2, PARP-3, PARP-4(Vault-PARP), PARP-5a (Tancirasa-1), PARP5b (Tancirasa-2), PARP-6, PARP-7 (tiPARP),PARP-8, PARP-9 (BAL1), PARP-10, PARP-11, PARP-12, PARP-13 (ZAP), PARP-14 (CoaSt6), PARP-15, y PARP-16. La actividad catalítica de PARPs puede ser transferir la porción ADP-ribosa a partir del dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD⁺) a residuos de ácido glutámico de un número de proteínas objetivo, y formar ramificaciones largas de polímeros de ADP-ribosa. Sin embargo, se ha informado que algunas de las familias de PARP catalizan solamente mono-ADP-ribosilación de objetivos mientras las actividades están pendientes de comunicación (*Mol. Cell.* 2008 Oct. 10; 32(1): 57-69.). Se ha informado que varias enzimas PARP desempeñan papeles funcionales importantes en, por ejemplo, reparación de ADN, regulación transcripcional, progresión mitótica, integridad genómica, estabilidad del telómero, muerte celular, y trayectoria de señalización Wnt.

25 La PARP-1 puede ser el miembro más abundante y más bien estudiado de la familia, y la PARP-2 puede ser su relativo más cercano. La PARP puede ser activada por fragmentos de ADN dañados y, una vez activada, cataliza la unión de unidades de poli-ADP-ribosa a varias de proteínas nucleares, que incluyen histonas y PARP mismas. Se ha informado que los focos de poli(ADP-ribosa) obstruyen la transcripción y reclutan enzimas de reparación en el sitio de daño de ADN. El papel fundamental de PARP en la reparación del rompimiento de las hebras de ADN ha sido confirmado. Las células agénicas de PARP-1 pueden mostrar sensibilidad incrementada a, por ejemplo, agentes de alquilación, inhibidores de topoisomerasa (topo) I e irradiación-γ. Se ha informado que los inhibidores de PARP sensibilizan células tumorales al tratamiento de radiación (que incluye radiación de ionización y otros tratamientos de daño al ADN) y fármacos anticancerígenos (que incluyen fármacos de platino, temozolomida, e inhibidores de topoisomerasa I). Se ha informado también que los inhibidores de PARP son efectivos en la radiosensibilización (hipóxica) de células tumorales y en la prevención de células tumorales de la recuperación de daños potencialmente letales y subletales de ADN después de la terapia de radiación, presumiblemente por su capacidad para prevenir a la hebra ADN rota de reunirse y afectar varias trayectorias de señalización de daño a ADN.

35 Los inhibidores de PARP han sido sugeridos por destruir efectivamente los tumores defectivos en los genes BRCA1 o BRCA2 a través del concepto de letalidad sintética. Mientras los tumores con genes BRCA de tipo nativo pueden ser insensibles a los inhibidores de PARP, la presencia de deficiencia de BRCA1 o BRCA2 conduce a sensibilidad significativamente incrementada de estos genes a inhibidores de PARP. Se puede sugerir que los inhibidores de PARP pueden causar un incremento en rompimientos de hebras únicas de ADN (SSBs), los cuales son cubiertos durante la replicación a rompimientos de hebras dobles de ADN tóxicas (DSBs) que no pueden ser reparadas por reparación de recombinación de homología en células defectivas BRCA1/2. También se ha comunicado la letalidad sintética por inhibidores de PARP, y la deficiencia de ATM, ATR, RAD51, y otros defectos de reparación de recombinación de homología. Los inhibidores de PARP también pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres con deficiencias de reparación de ADN.

50 La activación de PARP también puede tener un papel en la mediación de la muerte celular. La activación excesiva de PARP puede haber sido indicada en lesiones de isquemia-reperusión, y en lesiones neurológicas que pueden ocurrir durante la apoplejía, trauma y enfermedad de Parkinson. La sobreactivación de PARP puede conducir al consumo rápido de NAD⁺ para formar polímeros de ADP-ribosa. Debido a que la biosíntesis de NAD⁺ puede ser un proceso que consume ATP, el nivel celular de ATP podría ser subsecuentemente agotado y las células isquémicas podrían morir de necrosis. La inhibición de PARP puede ser esperada por reducir la muerte celular preservando el nivel de NAD⁺ y ATP celular y previniendo la activación de ciertas trayectorias de inflamación que podrían haber contribuido a daño celular adicional mediante una respuesta inmune.

55 Se ha informado que la activación de PARP puede jugar un papel clave en tanto neurotoxicidad inducida por NMDA como por NO. Los informes se basan en cultivos corticales y rebanadas hipocampales en donde la prevención de toxicidad puede ser directamente correlacionada con la potencia de inhibición de PARP. El papel potencial de los inhibidores de PARP en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y trauma de cabeza ha sido hipotetizado.

Los estudios han comunicado que inhibidores de PARP pueden ser usados para el tratamiento y prevención de enfermedades autoinmunes tales como diabetes Tipo I y complicaciones diabéticas (*Pharmaceutical Research* (2005) 52: 60-71).

65 La PARP-3 parece ser un miembro recientemente caracterizado de la familia PARP. Un estudio reciente ha informado del papel de PARP-3 en la integridad del genoma y progreso mitótico (*PNAS* |15 Febrero 2011 | vol. 108 |

no. 7 | 2783-2788). La deficiencia de PARP-3 puede conducir a respuesta celular reducida a rompimientos de doble hebra de ADN. La deficiencia de PARP-3 cuando se combina con inhibidores de PARP-1/2 puede resultar en supervivencia celular disminuida en respuesta a la radiación-x. La PARP-3 puede ser requerida para la integridad del huso mitótico durante la mitosis y estabilidad del telómero. Por lo tanto la inhibición de PARP-3 también puede conducir potencialmente a la actividad antitumoral.

La Tancirasa-1 (ribosapolimerasa 1-ADP relacionada con ancirina de interacción con TRF1) es inicialmente identificada como un componente del complejo telomérico humano. La Tancirasa-2 puede compartir la identidad de secuencia total de 83 % y similitud de secuencia de 90 % con Tancirasa-1. Los estudios genéticos de ratón según se informa sugieren el traslape funcional sustancial entre la tancirasa-1 y tancirasa-2. La Tancirasa-1 según se informa se ha mostrado por ser un regulador positivo de la longitud del telómero, permitiendo la elongación de los telómeros por telomerasa. La inhibición de tancirasas puede sensibilizar células a inhibidores de telomerasa. La Tancirasa-1 también puede ser requerida para disociación de telómero hermana durante la mitosis. La inhibición de Tancirasa-1 por ARNi puede inducir la detención mitótica. La inhibición de tancirasas potencialmente puede conducir a la actividad antitumoral.

Las tancirasas según se informa han sido implicadas en la regulación de la trayectoria Wnt. La trayectoria de Wnt puede ser negativamente regulada por la proteólisis del efector corriente abajo β -catenina por el complejo de destrucción de β -catenina, que comprenden poliposis coli adenomatosa (APC, por sus siglas en inglés), axina y glicógeno sintasa cinasa $3\alpha/\beta$ (GSK $3\alpha/\beta$). Se ha informado sobre la activación inapropiada de la trayectoria de Wnt en muchos cánceres. Notablemente, las mutaciones de truncación del supresor tumoral APC pueden ser las alteraciones genéticas más prevalentes en carcinomas colorrectales. La mutación APC puede conducir al complejo de destrucción de β -catenina defectiva, acumulación de β -catenina nuclear, y/o transcripción activa de los genes sensibles de la trayectoria Wnt. Se ha informado que los inhibidores de Tancirasa estabilizan el complejo de destrucción de β -catenina incrementando los niveles de auxina. La axina, un componente clave del complejo de destrucción de β -catenina, puede ser degradado a través de la PARilación y ubiquitinación. La inhibición de tancirasas puede conducir a degradación reducida de axina y/o nivel incrementado de axina. Se ha informado que los inhibidores de Tancirasa inhiben la formación de colonias por células de cáncer de colon deficientes en APC. Por lo tanto, los inhibidores de tancirasa pueden ser potencialmente útiles para el tratamiento de cánceres con trayectorias de Wnt activadas.

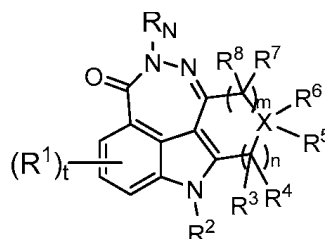
Proporcionado en la presente están compuestos y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de estos compuestos y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y el uso de los mismos en la inhibición de la actividad PARP para tratar enfermedades, tales como cáncer. Por ejemplo, los compuestos y composiciones como se describe en la presente pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres con trayectorias de reparación de ADN defectivo, y/o pueden ser útiles en el mejoramiento de la efectividad de la quimioterapia y radioterapia.

Se ha informado que ciertas moléculas pequeñas son inhibidores de PARP. Por ejemplo, las Publicaciones de PCT Nos. WO 2000/42040 y 2004/800713 comunican derivados de indol tricíclicos como inhibidores de PARP. Las Publicaciones de PCT Nos. WO 2002/44183 y 2004/105700 comunican derivados de diazepinoindol tricíclicos como inhibidores de PARP; la Publicación de PCT No. WO 2011/130661 y Patente GB 2462361 comunican derivados de dihidropiridofalazinona como inhibidores de PARP; se ha informado de otros compuestos cíclicos como inhibidores de PARP se pueden encontrar en las siguientes patentes: US 7,915,280; US 7,235,557; USRE041150; US 6,887,996; y EP1339402B1.

La Publicación de PCT No. WO 2004/4014294, publicada el 19 de Febrero de 2004, informa de derivados de indol 4,7-disustituidos como inhibidores de PARP. Otros compuestos cíclicos como inhibidores de PARP también se comunican en los documentos US 6,906,096. La Publicación de PCT No. WO 2009/063244, publicada el 22 de Mayo de 2009, describe derivados de piridazinona como inhibidores de PARP. La Patente GB No. 2462361, publicada el 2 de Octubre de 2010, describe derivados de dihidropiridofalazinona como inhibidores de PARP. La Patente US 7,429,578, publicada el 30 de Septiembre de 2008, informa de derivados tricíclicos como inhibidores de PARP. Otros compuestos cíclicos como inhibidores de PARP también se comunican en las siguientes patentes: EP1140936B1; US 6,495,541; US 6,799,298. La Patente US 6,423,705, publicada el 23 de Julio de 2003, informa de una terapia de combinación usando inhibidores de PARP. Otras terapias de combinación usando inhibidores de PARP también se informa de en las siguientes publicaciones de patente: US 2009/0312280A1; WO 2007113647A1. El documento US 6,967,198, publicado el 22 de Noviembre de 2005, informa de compuestos tricíclicos como inhibidores de proteína cinasa para mejorar la eficacia de agentes antineoplásicos y terapia de radiación. El documento WO20040633198 publicado el 29 de Julio o el documento US 7,462,713, publicado el 9 de Diciembre de 2008, también informa de compuestos tricíclicos como inhibidores de la proteína cinasa (tal como inhibidor de CHK-1) para mejorar la eficacia de agentes antineoplásicos y terapia de radiación. La Patente EP No. 1585749, publicada el 13 de Agosto de 2008, informa de derivados de diazepinoindol como agentes antineoplásicos y terapia de radiación.

Descritos en la presente están compuestos que pueden ser inhibidores de poli(ADP-ribosil)transferasa (PARPs), y pueden ser útiles, por ejemplo, en el tratamiento de cánceres, apoplejía, trauma de cabeza y enfermedades neurodegenerativas. Como terapéuticos del cáncer, los compuestos/sales farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente pueden ser usadas en combinación con agentes citotóxicos que dañan el ADN, por ejemplo, cisplatino, topotecano, irinotecano, o temozolomida, y/o radiación.

Proporcionado está por los menos un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de Fórmula (I):



I

estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_N se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

X se selecciona a partir del grupo que consiste de C, N, O, y S;

m y n , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno un número entero de 0, 1, 2, o 3;

t es un número entero de 0, 1, 2, o 3;

R^1 , en cada caso, es independientemente seleccionado a partir de halógeno, CN, NO_2 , OR^9 , NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , $NR^9SO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $COOR^9$, SO_2R^9 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, COR^9 , $CONR^9R^{10}$, CO_2R^9 , SO_2R^9 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, oxo, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-SO_2R^9$, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquinilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} , o (R^3 y R^4), y/o (R^4 y R^5), y/o (R^5 y R^6), y/o (R^6 y R^7), y/o (R^7 y R^8), junto con el(los) átomo(s) a los que se unen, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$, y tal anillo es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ,

siempre que

cuando X es O, R^5 y R^6 están ausentes,

cuando X es N, R^6 está ausente,

cuando X es S, R^5 y R^6 están ausentes, o al menos uno de R^5 y R^6 es oxo,

cuando uno de R^3 y R^4 es oxo, el otro está ausente,

cuando uno de R^7 y R^8 es oxo, el otro está ausente, y

cuando X es C y uno de R^5 y R^6 es oxo, el otro está ausente;

R^9 , R^{10} , y R^{11} , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

R^{12} se selecciona a partir de CN, halógeno, haloalquilo, NO_2 , $-NR'R''$, $-OR'$, oxo, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR'CONR''R'''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2R'$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde R' , R'' , y R''' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, o (R' y R''), y/o (R'' y R''') junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ y $-SO_2-$.

R^{13} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo.

También proporcionada está una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de Fórmula (I) y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente.

- 5 También proporcionado está un método para inhibir PARP que comprende poner en contacto la PARP con una cantidad de al menos un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de Fórmula (I) y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente efectiva para inhibir la PARP.

10 También proporcionado está un método para tratar al menos una enfermedad sensible a la inhibición de PARP que comprende administrar a un sujeto en necesidad reconocida de tal tratamiento para al menos una enfermedad una cantidad de al menos un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de Fórmula (I) y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente efectiva para tratar al menos una enfermedad, en donde al menos una enfermedad se selecciona a partir de, por ejemplo, cáncer (tal como leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de la mama, y carcinomas cervicales), cáncer citotóxico, lesión por
15 reperusión de isquemia (tal como aquella asociada con, pero no limitada a, insuficiencia cardiaca, infarto miocárdico, apoplejía, otros traumas neurales, y trasplante de órgano), reperusión (tal como la reperusión ocular, riñón, intestino y músculo esquelético), enfermedades inflamatorias (tales como artritis, gota, enfermedad del intestino inflamatorio, inflamación del CNS, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsias, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveítis), enfermedades o trastornos inmunológicos (tales como artritis reumatoide y
20 choque séptico), enfermedad degenerativa (tal como diabetes y enfermedad de Parkinson), hipoglicemia, infección retroviral, toxicidad hepática después de la sobredosis de acetaminofeno, toxicidades cardíacas y renales de agentes antineoplásicos a base de platino y doxorubicina, daño de la piel secundario a mostazas de azufre.

25 También proporcionado está el uso de al menos un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de Fórmula (I) y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente en la manufactura de un medicamento para inhibir PARP.

30 También proporcionado está el uso de al menos un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de Fórmula (I) y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente en la manufactura de un medicamento para tratar al menos una enfermedad seleccionada a partir de, por ejemplo, cáncer (tal como leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de la mama, y carcinomas cervicales), cáncer citotóxico, lesión por reperusión de isquemia (tal como aquella asociada con, pero no limitada a, insuficiencia cardiaca, infarto miocárdico, apoplejía, otros traumas neurales, y trasplante de órgano), reperusión (tal como la
35 reperusión ocular, riñón, intestino y músculo esquelético), enfermedades inflamatorias (tales como artritis, gota, enfermedad del intestino inflamatorio, inflamación del CNS, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsias, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveítis), enfermedades o trastornos inmunológicos (tales como artritis reumatoide y choque séptico), enfermedad degenerativa (tal como diabetes y enfermedad de Parkinson), hipoglicemia, infección retroviral, toxicidad hepática después de la sobredosis de acetaminofeno, toxicidades cardíacas y renales de agentes antineoplásicos a base de platino y doxorubicina, daño de la piel secundario a
40 mostazas de azufre.

Como se usa en la presente, las siguientes palabras, frases y símbolos están en general propuestos para tener los significados como se expone abajo, excepto en la magnitud de que el contexto en el cual se usan lo indica de otro modo. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a través de esta:

45 El término "alquilo" en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo seleccionado de grupos hidrocarburos saturados lineales y ramificados que comprenden desde 1 hasta 18, tal como desde 1 hasta 12, además tales como desde 1 hasta 6, átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilo pueden ser seleccionados de metilo, etilo, 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o s-butilo ("s-Bu"), y 1,1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu"). Otros ejemplos del grupo alquilo pueden ser
50 seleccionados de grupos 1-pentilo (n-pentilo, —CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂) y 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃).

60 El término "alqueno" en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo seleccionado de grupos hidrocarburos lineales y ramificados que comprenden al menos un doble enlace C=C y desde 2 hasta 18, tal como desde 2 hasta 6, átomos de carbono. Ejemplos del grupo alqueno pueden ser seleccionados de grupos etenilo o vinilo (—CH=CH₂), prop-1-enilo (-CH=CHCH₃), prop-2-enilo (-CH₂CH=CH₂), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, y hexa-1,3-dienilo.

65 El término "alquino" en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo seleccionado del grupo hidrocarburo lineal y ramificado, que comprende al menos un enlace triple C≡C y desde 2 hasta 18, tal como desde 2 hasta 6, átomos de

carbono. Ejemplos del grupo alquino incluyen grupos etinilo ($\text{—C}\equiv\text{CH}$), 1-propinilo ($\text{—C}\equiv\text{CCH}_3$), 2-propinilo (propargilo, $\text{—CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 1-butinilo, 2-butinilo, y 3-butinilo.

5 El término “cicloalquilo” en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo seleccionado de grupos hidrocarburos cíclicos saturados y parcialmente insaturados, que comprenden grupos monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, bicíclico y tricíclico). Por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede comprender desde 3 hasta 12, tal como 3 hasta 8, además tales como 3 hasta 6, 3 hasta 5, o 3 hasta 4 átomos de carbono. Aún además por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede ser seleccionado del grupo monocíclico que comprende desde 3 hasta 12, tal como 3 hasta 8, 3 hasta 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo cicloalquilo monocíclico incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, y ciclododecilo. Ejemplos de los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen aquellos que tienen desde 7 hasta átomos en el anillo arreglados como un anillo bicíclico seleccionado de [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] sistemas de anillo, o como un anillo bicíclico puenteado seleccionado de biciclo[2,2.1]heptano, biciclo[2,2.2]octano, y biciclo[3,2.2]nonano. El anillo puede ser saturado o tener al menos un enlace doble (es decir, parcialmente insaturado) pero no está completamente conjugado, y no es aromático, ya que aromático se define en la presente.

El término “Arilo” en la presente se refiere a un grupo seleccionado de:

20 anillos aromáticos carbocíclicos de 5- y 6-elementos, por ejemplo, fenilo; sistemas de anillo bicíclico tales como sistemas de anillo bicíclico de 7 hasta 12 elementos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, seleccionado, por ejemplo, de naftaleno, indano, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y sistemas de anillo tricíclico tales como sistemas de anillo tricíclico de 10 a 15 elementos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

25 Por ejemplo, el grupo arilo se selecciona a partir de anillos aromáticos carbocíclicos de 5- y 6-elementos condensados a un anillo heterocíclico o cicloalquilo de 5- a 7-elementos que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S, siempre que el punto de unión esté en el anillo aromático carbocíclico cuando el anillo aromático carbocíclico está condensado con un anillo heterocíclico, y el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el grupo cicloalquilo cuando el anillo aromático carbocíclico está condensado con un grupo cicloalquilo. Radicales bivalentes formados a partir de derivados benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos en el anillo son nombrados como radicales fenileno sustituidos. Radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en “-ilo” por remoción de un átomo de hidrógeno a partir del átomo de carbono con la valencia libre son nombrados agregando “-ideno” al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión es llamado naftilideno. Arilo, sin embargo, no abarca o se traslapa en cualquier forma con heteroarilo, como se define de manera separada abajo. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos son condensados con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en la presente.

40 El término “arilalquilo” en la presente se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente sustituido por un grupo arilo como se define anteriormente.

El término “halógeno” o “halo” en la presente se refiere a F, Cl, Br o I.

45 El término “heteroarilo” en la presente se refiere a un grupo seleccionado de:

50 anillos monocíclicos aromáticos, de 5- a 7-elementos que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, desde 1 hasta 4, o, en algunas modalidades, desde 1 hasta 3, heteroátomos, seleccionados de N, O, y S, con los átomos en el anillo restantes siendo carbono; anillos bicíclicos de 8- a 12-elementos que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, desde 1 hasta 4, o, en algunas modalidades, desde 1 hasta 3, o, en otras modalidades, 1 o 2, heteroátomos, seleccionados de N, O, y S, con los átomos restantes en el anillo siendo carbono y en donde al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en el anillo aromático; y

55 anillos tricíclicos de 11- a 14-elementos que comprenden al menos un heteroátomo, por ejemplo, desde 1 hasta 4, o en algunas modalidades, desde 1 hasta 3, o, en otras modalidades, 1 o 2, heteroátomos, seleccionados de N, O, y S, con los átomos restantes en el anillo siendo carbono y en donde al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

60 Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye un anillo aromático heterocíclico de 5- a 7-elementos condensado a un anillo cicloalquilo de 5- a 7-elementos. Para tales sistemas de anillo heteroarilo bicíclico, condensados, en donde solamente uno de los anillos comprende al menos un heteroátomo, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquilo.

65 Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas modalidades, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas modalidades, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.

Ejemplos del grupo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (como se numera a partir de la posición de enlace asignada prioridad 1) piridilo (tal como 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo), cinolinilo, pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,4-imidazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, triazinilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, ftalazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, triazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolilo, pirrolpiridinilo (tal como 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo), pirazolopiridinilo (tal como 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo), benzoxazolilo (tal como benzo[d]oxazol-6-ilo), pteridinilo, purinilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, benzotiazolilo (tal como benzo[d]tiazol-6-ilo), indazolilo (tal como 1H-indazol-5-ilo) y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

El término "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterocicli" en la presente se refiere a un anillo seleccionado de anillos saturados y parcialmente saturados, monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos de 4- a 12-elementos que comprenden al menos un átomo de carbono además de al menos un heteroátomo, tal como desde 1-4 heteroátomos, además tal como desde 1-3, o además tal como 1 o 2 heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno. "Heterociclo" en la presente también se refiere a un anillo heterocíclico de 5- a 7-elementos que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S condensado con cicloalquilo de 5-, 6-, y /o 7-elementos, un anillo aromático o heteroaromático carbocíclico, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico cuando el anillo heterocíclico está condensado con un anillo aromático o heteroaromático carbocíclico, y que el punto de unión pueda estar en el anillo cicloalquilo o heterocíclico cuando el anillo heterocíclico está condensado con cicloalquilo. "Heterociclo" en la presente también se refiere a un anillo espirocíclico alifático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden ser saturados o tener al menos un enlace doble (es decir, parcialmente insaturados). El heterociclo puede ser sustituido con oxo. El punto de unión puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico. Un heterociclo no es un heteroarilo como se define en la presente.

Ejemplos del heterociclo incluyen, pero no se limitan, (como se numera a partir de la posición de enlace asignada prioridad 1) 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2,5-piperazinilo, piranilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo y 1,4-diazepano, 1,4-ditiano, 1,4-azatiano, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolínilo, pirazolidinilo, ditiano, ditiolanilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, pirimidinonilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo y azabicyclo[2,2,2]hexanilo. Un heterociclo sustituido también incluye un sistema de anillo sustituido con una o más porciones oxo, tal como N-óxido de piperidinilo, morfolin-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

Los compuestos descritos en la presente pueden contener un centro asimétrico y de este modo pueden existir como enantiómeros. Donde los compuestos descritos en la presente poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Los enantiómeros y diastereómeros caen dentro de la clase más amplia de estereoisómeros. Todos de tales estereoisómeros posibles como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de los mismos, así como también mezclas de diastereómeros están propuestos para estar incluidos. Todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en la presente y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables están propuestos para estar incluidos. A menos que se mencione específicamente de otro modo, la referencia a un isómero aplica a cualquiera de los isómeros posibles. Siempre que la composición isomérica es no especificada, todos los isómeros posibles están incluidos.

El término "sustancialmente puro" como se usa en la presente significa que el estereoisómero objetivo no contiene más de 35 %, tal como no más de 30 %, además tal como no más de 25 %, aún además tal como no más de 20 %, en peso de cualquiera de los otros estereoisómeros. En algunas modalidades, el término "sustancialmente puro" significa que el estereoisómero objetivo no contiene más de 10 %, por ejemplo, no más de 5 %, tal como no más de 1 %, en peso de cualquiera de los otros estereoisómeros.

Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos, a menos que se especifique de otro modo, tales enlaces dobles significan incluir tanto isómeros geométricos E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en la presente pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, referidos como tautómeros. Por ejemplo, los compuestos que incluyen grupos carbonilo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ (formas ceto) pueden sufrir tautomerismo para formar grupos hidroxilo $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ (formas enol). Ambas formas ceto y enol, individualmente así como también mezclas de las mismas, también están propuestas para ser incluidas donde sea aplicable.

Puede ser ventajoso separar productos de reacción de entre sí y/o formar materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas son separados y/o purificados (posteriormente separados) al grado de

homogeneidad deseado por las técnicas comunes en el arte. Normalmente, tales separaciones involucran extracción de fase múltiple, cristalización de un solvente o mezcla de solvente, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica de escala media; lecho de movimiento simulado ("SMB") y cromatografía de capa gruesa o delgada preparativa, así como también técnicas de cromatografía instantánea y de capa delgada a escala pequeña. Un experto en la técnica aplicará técnicas más probables para lograr la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden ser separadas en sus diastereómeros individuales con base en sus diferencias químicas por métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, tal como por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden ser separados convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo auxiliar (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden ser separados por el uso de una columna de HPLC quiral.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero sustancialmente puro, se puede obtener por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp. 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden ser separadas y aisladas por cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccional u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, separación de los diastereómeros, y conversión a los estereoisómeros, puros y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Véase: Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

"Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a sales ácidos inorgánicos, seleccionados, por ejemplo, de clorhidratos, fosfatos, difosfatos, bromhidratos, sulfatos, sulfatos, sulfatos, y nitratos; así como también sales con ácidos orgánicos, seleccionados, por ejemplo, de malatos, maleatos, fumaratos, tartratos, succinatos, citratos, lactatos, metansulfonatos, p-toluensulfonatos, 2-hidroxiethylsulfonatos, benzoatos, salicilatos, estearatos, alcanosatos tales como acetato, y sales con $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, en donde n se selecciona a partir de 0 a 4. De manera similar, ejemplos de cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si un compuesto descrito en la presente se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Contrariamente, si el producto es una base libre, una sal de adición, tal como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede ser producida disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de conformidad con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos base. Aquellos expertos en la técnica reconocerán varias metodologías de síntesis que pueden ser usadas sin la experimentación indebida para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

Como se define en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen sales de al menos un compuesto de las Fórmulas I, II (que incluyen II- 1, II-2 o II-3) o III, y sales de los estereoisómeros de al menos un compuesto de las Fórmulas I, II (que incluyen II- 1, II-2 o II-3) o III, tal como sales de enantiómeros y/o sales de diastereómeros.

"Tratar", "trata", o "tratamiento" o "alivio", se refiere a administrar al menos un compuesto y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente a un sujeto en necesidad reconocida del mismo que tiene, por ejemplo, cáncer y/o enfermedad inflamatoria, o tiene un síntoma de, por ejemplo, cáncer y/o enfermedad inflamatoria, o tiene una predisposición hacia, por ejemplo, cáncer y/o enfermedad inflamatoria, con el propósito de curar, sanar, tranquilizar, mitigar, alterar, remediar, aliviar, mejorar o afectar, por ejemplo, cáncer y/o enfermedad inflamatoria, los síntomas de, por ejemplo, cáncer y/o enfermedad inflamatoria, o la predisposición hacia, por ejemplo, cáncer y/o enfermedad inflamatoria.

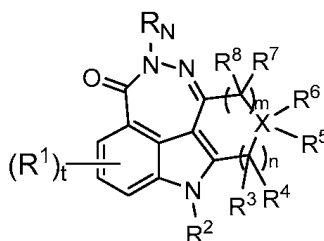
El término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de al menos un compuesto, estereoisómero del mismo, y sales del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente efectiva para "tratar", como se define anteriormente, una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso de cáncer, la cantidad efectiva puede causar cualquiera de los cambios observables o medibles en un sujeto como se describe en la definición de "tratar", "trata", "tratamiento" y "alivio" anteriormente. Por ejemplo, la cantidad efectiva puede reducir el número de células de cáncer o tumorales; reducir el tamaño del tumor; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en los órganos periféricos que incluyen, por ejemplo, la dispersión del tumor en tejido blando y hueso; inhibir y detener la metástasis del tumor; inhibir y detener el crecimiento del tumor; aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer, reducir la morbilidad y mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de tales efectos. Una

cantidad efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de PARP. Para terapia de cáncer, la eficacia *in vivo* puede, por ejemplo, ser medida evaluando la duración de la supervivencia, tiempo al progreso de la enfermedad (TTP, por sus siglas en inglés), las velocidades de respuesta (RR, por sus siglas en inglés), duración de respuesta, y/o calidad de vida. Las cantidades efectivas pueden variar, como se reconoce por aquellos expertos en la técnica, dependiendo de la ruta de administración, empleo del excipiente, y co-empleo con otros agentes.

El término "inhibición" indica una disminución en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de PARP" se refiere a una disminución en la actividad de PARP como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente, con relación a la actividad de PARP en la ausencia de al menos un compuesto y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La disminución en actividad no está ligada por teoría y puede ser debido a la interacción directa de al menos un compuesto, estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables descritos en la presente con PARP, o debido a la interacción de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente, con uno o más de otros factores que a su vez afectan la actividad de PARP. Por ejemplo, la presencia de al menos un compuesto, estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables descritos en la presente, puede disminuir la actividad de PARP directamente uniéndose a la PARP, causando (directamente o indirectamente) otro factor para disminuir la actividad de PARP, o (directamente o indirectamente) disminuyendo la cantidad de PARP presente en la célula u organismo.

El término "al menos un sustituyente" descrito en la presente incluye, por ejemplo, desde 1 hasta 4, tal como desde 1 hasta 3, además como 1 o 2, sustituyentes. Por ejemplo, "al menos un sustituyente R¹²" descrito en la presente incluye desde 1 hasta 4, tal como desde 1 hasta 3, además como 1 o 2, sustituyentes seleccionados de la lista de R¹² como se describe en la presente.

En el primer aspecto, se proporciona al menos un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de Formula (I):



I

estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_N se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹²;

X se selecciona a partir del grupo que consiste de C, N, O, y S;

m y n, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno un número entero de 0, 1, 2, o 3;

t es un número entero de 0, 1, 2, o 3;

R¹, en cada caso, es independientemente seleccionado a partir de halógeno, CN, NO₂, OR⁹, NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, COOR⁹, SO₂R⁹, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹²;

R² se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, COR⁹, CONR⁹R¹⁰, CO₂R⁹, SO₂R⁹, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹²;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado independientemente a partir de ausente, hidrógeno, halógeno, -NR⁹R¹⁰, -OR⁹, oxo, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -SO₂R⁹, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquinilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹²;

o (R³ y R⁴), y/o (R⁴ y R⁵), y/o (R⁵ y R⁶), y/o (R⁶ y R⁷), y/o (R⁷ y R⁸), junto con el(los) átomo(s) a los que se unen, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-, y tal anillo es

opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², siempre que

cuando X es O, R⁵ y R⁶ están ausentes,
 cuando X es N, R⁶ está ausente,
 cuando X es S, R⁵ y R⁶ están ausentes, o al menos uno de R⁵ y R⁶ es oxo,
 cuando uno de R³ y R⁴ es oxo, el otro está ausente,
 cuando uno de R⁷ y R⁸ es oxo, el otro está ausente, y
 cuando X es C y uno de R⁵ y R⁶ es oxo, el otro está ausente;

R⁹, R¹⁰, y R¹¹, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, o heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹²;

R¹² se selecciona a partir de CN, halógeno, haloalquilo, NO₂, -NR'R", -OR', oxo, -COR', -CO₂R', -CONR'R", -NR'CONR'R", -NR'CO₂R", -NR'SO₂R", -SO₂R', alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo, en donde R', R", y R'" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, arilalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo, o (R' y R"), y/o (R" y R'"') junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- y -SO₂-.

R¹³ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicilo.

En algunas modalidades, X en la Fórmula (I) es C. En algunas modalidades, X en la Fórmula (I) es N.

En algunas modalidades, m y n en la Fórmula (I) son ambos un número entero de 1. En algunas modalidades, n en la Fórmula (I) es 1 y m en la Fórmula (I) es 2; en otras modalidades, n en la Fórmula (I) es 2 y m en la Fórmula (I) es 1.

En algunas modalidades, t en la Fórmula (I) es 0. En algunas modalidades, t en la Fórmula (I) es 1 y R¹ en la Fórmula (I) se selecciona a partir de halógeno, CN, NO₂, OR⁹, NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, COOR⁹, SO₂R⁹, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, o heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹² como se define anteriormente. En algunas modalidades adicionales, t en la Fórmula (I) es 1, y R¹ en la Fórmula (I) es halógeno (tal como F, Cl y Br, además tal como F) o alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades adicionales, t en la Fórmula (I) es 1 y R' en la Fórmula (I) es halógeno (tal como F).

En algunas modalidades, R_N en la Fórmula (I) es un grupo alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxilo. En algunas modalidades adicionales, R_N en la Fórmula (I) es un grupo alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con hidroxilo o con alcoxilo C₁₋₁₂. En algunas modalidades adicionales, R_N en la Fórmula (I) es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o con alcoxilo C₁₋₆.

En algunas modalidades, R² en la Fórmula (I) es hidrógeno o alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹² como se define por la Fórmula (I). En algunas modalidades, R² en la Fórmula (I) es alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², en donde R¹² se selecciona a partir de -NR'R", -OR', heterocicilo, y arilo, en donde R¹, y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, y arilalquilo, o R' y R" junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- y -SO₂-. En algunas modalidades adicionales, R² en la Fórmula (I) es un grupo alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², en donde R¹² se selecciona a partir de -NR'R", -OR', heterocicilo, y arilo (tal como fenilo), en donde R' y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C₁₋₁₂, además tal como haloalquilo C₁₋₆), alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆), y arilalquilo (tal como arilalquilo C₁₋₁₂, además tal como arilalquilo C₁₋₆), o R' y R" junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- y -SO₂- (tal como un anillo saturado de 5- o 6-elementos que tiene 0 o 1 heteroátomos adicionales los cuales son O, además tal como anillo saturado de 5 elementos, anillo saturado de 6 elementos, o anillo saturado de 6 elementos que tiene un heteroátomo de oxígeno). En algunas modalidades adicionales, R² en la Fórmula (I) es alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un grupo arilo (tal como fenilo), grupo heterocicilo de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, y 8-elementos que contienen un heteroátomo de nitrógeno y/o un heteroátomo de oxígeno, -OR', y -NR'R", en donde R' y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C₁₋₁₂, además tal como haloalquilo C₁₋₆), alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆), y arilalquilo (tal como arilalquilo C₁₋₆). En algunas modalidades adicionales, R² en la

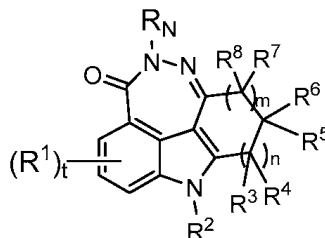
Fórmula (I) es alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un grupo arilo (tal como fenilo); grupo heterocíclico de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, y 8-elementos que contienen un heteroátomo de nitrógeno y/o un heteroátomo de oxígeno seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, y oxiraniolo; -OR⁹; y -NR'R'', en donde R' y R'' son seleccionados independientemente a partir del hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C₁₋₆), alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆), y arilalquilo (tal como fenilalquilo C₁₋₆, además tal como fenilmetilo).

En algunas modalidades, R⁵ en la Fórmula (I) se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, -COR⁹, y -COOR⁹, en donde cada uno del alquilo, cicloalquilo, y arilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², y R⁹ es alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², y R¹² es definido como para la Fórmula (I). En algunas modalidades, R⁵ en la Fórmula (I) se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, -COR⁹, y -COOR⁹, en donde cada uno del alquilo, cicloalquilo, o arilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², y R⁹ es alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², y R¹² se selecciona a partir de NR'R'', arilo, y NR'CO₂R'', en donde R' y R'' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo y alquilo. En algunas modalidades adicionales, R⁵ en la Fórmula (I) se selecciona a partir de hidrógeno; alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de NR'R'' y arilo (tal como fenilo); cicloalquilo (tal como cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈); arilo (tal como fenilo) opcionalmente sustituido con NR'R''; y -COR⁹, en donde R⁹ es cicloalquilo (tal como cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈), o alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆), cada uno del cicloalquilo y alquilo es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de NR'R'', arilo (tal como fenilo), y -NR'CO₂R'', en donde R' y R'' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C₁₋₆), y alquilo (tal como alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades adicionales, R⁵ en la Fórmula (I) se selecciona a partir de hidrógeno; alquilo C₁₋₆ (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o 3,3-dimetilbutilo) opcionalmente sustituido con NR'R''; ciclohexilo; fenilo opcionalmente sustituido con NR'R''; y -COR⁹, en donde R⁹ es ciclopropilo, o alquilo C₁₋₆ (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, o butilo), cada uno del ciclopropilo y alquilo C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de NR'R'', arilo (tal como fenilo) y -NR'CO₂R'', en donde R' y R'' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o terc-butilo).

En algunas modalidades, R⁴ y R⁵ en la Fórmula (I), junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado, de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- y -SO₂-, y tal anillo es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹² como se define por la Fórmula (I). En algunas modalidades, R⁴ y R⁵ en la Fórmula (I), junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado de 5 elementos que tiene un heteroátomo de nitrógeno.

En algunas modalidades, al menos un par de (R³ y R⁴), (R⁵ y R⁶), y (R⁷ y R⁸) en la Fórmula (I) son alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆, además tal como metilo). En algunas modalidades, R³ y R⁴ en la Fórmula (I), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado independientemente a partir de hidrógeno, alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) y OH.

En el segundo aspecto, al menos un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de Fórmula (I), estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables se selecciona a partir de los compuestos de Fórmula (II) siguientes:



II

estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_N se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹²;
 m y n, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno un número entero de 0, 1, 2, o 3;
 t es un número entero de 0, 1, 2, o 3;
 R¹, en cada caso, es independientemente seleccionado a partir de halógeno, CN, NO₂, OR⁹, NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰,

NR⁹SO₂R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, COOR⁹, SO₂R⁹, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹²;

R² se selecciona a partir de hidrógeno, COR⁹, CONR⁹R¹⁰, CO₂R⁹, SO₂R⁹, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹²,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, -NR⁹R¹⁰, -OR⁹, oxo, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -SO₂R⁹, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquinilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², o (R³ y R⁴), y/o (R⁴ y R⁵), y/o (R⁵ y R⁶), y/o (R⁶ y R⁷), y/o (R⁷ y R⁸), junto con el(los) átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- y -SO₂-, y tal anillo es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², siempre que

cuando uno de R³ y R⁴ es oxo, el otro está ausente,
cuando uno de R⁷ y R⁸ es oxo, el otro está ausente, y
cuando uno de R⁵ y R⁶ es oxo, el otro está ausente;

R⁹, R¹⁰, y R¹¹, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹²;

R¹² se selecciona a partir de CN, halógeno, haloalquilo, NO₂, -NR'R", -OR', oxo, -COR', -CO₂R', -CONR'R", -NR'CONR'R", -NR'CO₂R", -NR'SO₂R", -SO₂R', alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde R', R", y R'" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, o (R' y R"), y/o (R" y R'"') junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-.

R¹³ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo,

En algunas modalidades, m y n en la Fórmula (II) son ambos un número entero de 1. En algunas modalidades, n en la Fórmula (II) es 1 y m en la Fórmula (II) es 2; en otras modalidades, n en la Fórmula (II) es 2 y m en la Fórmula (II) es 1.

En algunas modalidades, t en la Fórmula (II) es 0. En algunas modalidades, t en la Fórmula (II) es 1 y R¹ en la Fórmula (II) se selecciona a partir de halógeno, CN, NO₂, OR⁹, NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, COOR⁹, SO₂R⁹, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹² como se define anteriormente. En algunas modalidades adicionales, t en la Fórmula (II) es 1, y R¹ en la Fórmula (II) es halógeno (tal como F, Cl y Br, además tal como F) o alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades adicionales, t en la Fórmula (II) es 1, y R¹ en la Fórmula (II) es halógeno (tal como F).

En algunas modalidades, R_N en la Fórmula (II) es un grupo alquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo y alcoxilo. En algunas modalidades adicionales, R_N en la Fórmula (II) es un grupo alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo y alcoxilo C₁₋₁₂. En algunas modalidades adicionales, R_N de la Fórmula (II) es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo y alcoxilo C₁₋₆.

En algunas modalidades, R² en la Fórmula (II) es alquilo hidrogenador (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹² como se define por la Fórmula (II). En algunas modalidades, R² en la Fórmula (II) es alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², en donde R¹² se selecciona a partir de -NR'R", -OR', heterociclilo, y arilo, en donde R' y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, y arilalquilo, o R' y R" junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- y -SO₂-. En algunas modalidades adicionales, R² en la Fórmula (II) es alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², en donde R¹² se selecciona a partir de -NR'R", -OR', heterociclilo, y arilo (tal como fenilo), en donde R' y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C₁₋₁₂, además tal como haloalquilo C₁₋₆), alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆), y arilalquilo (tal como fenilalquilo C₁₋₁₂, además tal como fenilalquilo C₁₋₆)), o R' y R" junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos

5 adicionales seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-SO$ - y $-SO_2$ - (tal como un anillo saturado de 5- o 6-elementos que tiene 0 o 1 heteroátomos adicionales los cuales son O, además tal como anillo saturado de 5 elementos, anillo saturado de 6 elementos, o anillo saturado de 6 elementos que tiene un heteroátomo de oxígeno). En algunas modalidades adicionales, R^2 en la Fórmula (II) es alquilo (tal como alquilo C_{1-12} , además tal como alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de arilo (tal como fenilo), heterociclilo de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, y 8-elementos que contienen un heteroátomo de nitrógeno y/o un heteroátomo de oxígeno, $-OR'$, y $-NR'R''$, en donde R' y R'' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C_{1-12} , además tal como haloalquilo C_{1-6}), alquilo (tal como alquilo C_{1-12} , además tal como alquilo C_{1-6}), y arilalquilo (tal como fenilalquilo C_{1-6}). En algunas modalidades adicionales, R^2 en la Fórmula (II) es alquilo (tal como alquilo C_{1-12} , además tal como alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de arilo (tal como fenilo); grupo heterociclilo de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, y 8-elementos que contienen un heteroátomo de nitrógeno y/o un heteroátomo de oxígeno seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, y oxiranilo; $-OR'$; y $-NR'R''$, en donde R' y R'' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C_{1-6}), alquilo (tal como alquilo C_{1-12} , además tal como alquilo C_{1-6}), y arilalquilo (tal como fenilalquilo C_{1-6} , además tal como fenilmetilo).

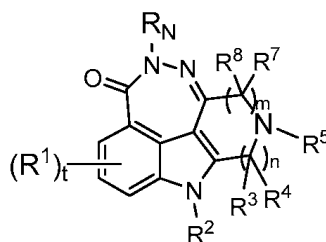
En algunas modalidades, R^5 en la Fórmula (II) se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, $-COR^9$, y $-COOR^9$, en donde cada uno del alquilo, cicloalquilo, y arilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} , y R^9 es alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} , y R^{12} es definido como para la Fórmula (II). En algunas modalidades, R^5 en la Fórmula (II) se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, $-COR^9$, y $-COOR^9$, en donde cada uno del alquilo, cicloalquilo, y arilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} , y R^9 es alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} , y R^{12} se selecciona a partir de $NR'R''$, arilo, y $NR'CO_2R''$, en donde R' y R'' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo y alquilo. En algunas modalidades adicionales, R^5 en la Fórmula (II) se selecciona a partir de hidrógeno; alquilo (tal como alquilo C_{1-12} , además tal como alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de $NR'R''$ y arilo (tal como fenilo); cicloalquilo (tal como cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8); arilo (tal como fenilo) opcionalmente sustituido con $NR'R''$; y $-COR^9$, en donde R^9 es cicloalquilo (tal como cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8), o alquilo (tal como alquilo C_{1-12} , además tal como alquilo C_{1-6}), cada uno del cicloalquilo y alquilo es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de $NR'R''$, arilo (tal como fenilo), y $-NR'CO_2R''$, en donde R' y R'' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C_{1-6}), y alquilo (tal como alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades adicionales, R^5 en la Fórmula (II) se selecciona a partir de hidrógeno; alquilo C_{1-6} (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o 3,3-dimetilbutilo) opcionalmente sustituido con $NR'R''$; ciclohexilo; fenilo opcionalmente sustituido con $NR'R''$; y $-COR^9$, en donde R^9 es ciclopropilo, o alquilo C_{1-6} (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, o butilo), cada uno del ciclopropilo y alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de $NR'R''$, arilo (tal como fenilo), y $-NR'CO_2R''$, en donde R' y R'' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno y alquilo C_{1-6} (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o terc-butilo).

En algunas modalidades, R^4 y R^5 en la Fórmula (II), junto con el(los) átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado, de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-SO$ - y $-SO_2$ -, y tal anillo es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} como se define por la Fórmula (II). En algunas modalidades adicionales, R^4 y R^5 en la Fórmula (II), junto con el(los) átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado de 5 elementos que tiene un heteroátomo de nitrógeno.

En algunas modalidades, al menos un par de (R^3 y R^4), (R^5 y R^6), y (R^7 y R^8) en la Fórmula (II) son alquilo (tal como alquilo C_{1-12} , además tal como alquilo C_{1-6} , además tal como metilo). En algunas modalidades, R^3 y R^4 en la Fórmula (II), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo (tal como alquilo C_{1-12} , además tal como alquilo C_{1-6}) y OH.

En el tercer aspecto, al menos un compuesto seleccionado a partir de compuestos de la Fórmula (I), estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables se selecciona a partir de los compuestos de Fórmula (III) siguientes:

55



III

estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 R_N se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

10 m y n , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno un número entero de 0, 1, 2, o 3;

t es un número entero de 0, 1, 2, o 3;

R^1 , en cada caso, es independientemente seleccionado a partir de halógeno, CN, NO_2 , OR^9 , NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , $NR^9SO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $COOR^9$, SO_2R^9 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

15 R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, COR^9 , $CONR^9R^{10}$, CO_2R^9 , SO_2R^9 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

20 R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y R^8 , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, oxo, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^N$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-SO_2R^9$, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquinilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} , o (R^3 y R^4), y/o (R^4 y R^5), y/o (R^5 y R^7), y/o (R^7 y R^8), junto con el(los) átomo(s) a los que se unen, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, y $-SO_2-$, y tal anillo es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} , siempre que

30 cuando uno de R^3 y R^4 es oxo, el otro está ausente, y

cuando uno de R^7 y R^8 es oxo, el otro está ausente; R^9 , R^{10} , y R^{11} , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

35 R^{12} se selecciona a partir de CN, halógeno, haloalquilo, NO_2 , $-NR'R''$, $-OR'$, oxo, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR'CONR''R'''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2R'$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde R' , R'' , y R''' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, o (R' y R''), y/o (R'' y R''') junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$; y

45 R^{13} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo.

En algunas modalidades, m y n en la Fórmula (III) son ambos un número entero de 1. En algunas modalidades, n en la Fórmula (III) es 1, y m en la Fórmula (III) es 2; en otras modalidades, n en la Fórmula (III) es 2, y m en la Fórmula (III) es 1.

50 En algunas modalidades, t en la Fórmula (III) es 0. En algunas modalidades, t en la Fórmula (III) es 1, y R^1 en la Fórmula (III) se selecciona a partir de halógeno, CN, NO_2 , OR^9 , NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , $NR^9SO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $COOR^9$, SO_2R^9 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} como se define anteriormente. En algunas modalidades adicionales, t en la Fórmula (III) es 1, y R^1 en la Fórmula (III) es halógeno (tal como F, Cl y Br, además tal como F) o alquilo (tal como

55

alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades adicionales, t en la Fórmula (III) es 1, y R¹ en la Fórmula (III) es halógeno (tal como F).

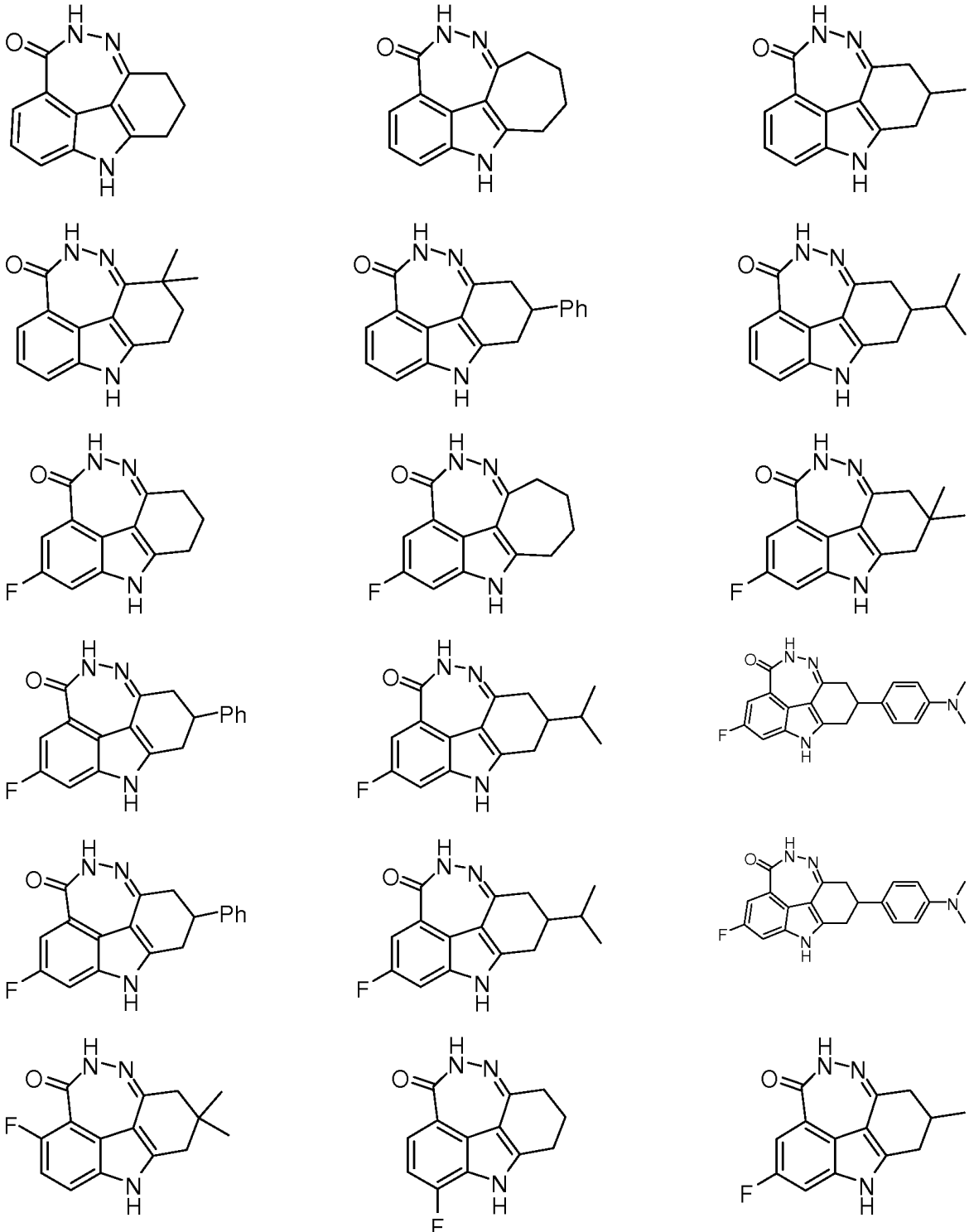
- 5 En algunas modalidades, R_N en la Fórmula (III) es alquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo y alcoxilo. En algunas modalidades adicionales, R_N de la Fórmula (III) es un alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo y alcoxilo C₁₋₁₂. En algunas modalidades adicionales, R_N en la Fórmula (III) es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo y alcoxilo C₁₋₆.
- 10 En algunas modalidades, R² en la Fórmula (III) es alquilo hidrogenador (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹² como se define por la Fórmula (III). En algunas modalidades, R² en la Fórmula (III) es alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², en donde R¹² se selecciona a partir de -NR'R", -OR', heterociclilo, y arilo, en donde R' y R" son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, y arilalquilo, o R' y R" junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de -NR-, -O-, -S-, -SO-, y -SO₂-. En algunas modalidades adicionales, R² en la Fórmula (III) es alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², en donde R¹² se selecciona a partir de -NR'R", -OR', heterociclilo, y arilo (tal como fenilo), en donde R' y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C₁₋₁₂, además tal como haloalquilo C₁₋₆), alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆), y arilalquilo (tal como fenilalquilo C₁₋₁₂, además tal como fenilalquilo C₁₋₆), o R' y R" junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂- (tal como un anillo saturado de 5- o 6-elementos que tiene 0 o 1 heteroátomos adicionales los cuales son O, además tal como anillo saturado de 5 elementos, anillo saturado de 6 elementos, o anillo saturado de 6 elementos que tiene un heteroátomo de oxígeno). En algunas modalidades adicionales, R² en la Fórmula (III) es alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de arilo (tal como fenilo), grupo heterociclilo de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, y 8-elementos que contienen un heteroátomo de nitrógeno y/o un heteroátomo de oxígeno, -OR', y -NR'R", en donde R' y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C₁₋₁₂, además tal como haloalquilo C₁₋₆), alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆), y arilalquilo (tal como fenilalquilo C₁₋₆). En algunas modalidades adicionales, R² en la Fórmula (III) es un alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de arilo (tal como fenilo); grupo heterociclilo de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, y 8-elementos que contienen un heteroátomo de nitrógeno y/o un heteroátomo de oxígeno seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, y oxiranilo; -OR'; y -NR'R", en donde R' y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C₁₋₆), alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆), y arilalquilo (tal como fenilalquilo C₁₋₆, además tal como fenilmetilo).
- 40 En algunas modalidades, R⁵ en la Fórmula (III) se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, -COR⁹, y -COOR⁹, en donde cada uno del alquilo, cicloalquilo, y arilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², y R⁹ es alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², y R¹² es definido como para la Fórmula (III). En algunas modalidades, R⁵ en la Fórmula (III) se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, -COR⁹, y -COOR⁹, en donde cada uno del alquilo, cicloalquilo, o arilo es independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², y R⁹ es alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹², y R¹² se selecciona a partir de NR'R", arilo, y NR'CO₂R", en donde R' y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo y alquilo. En algunas modalidades adicionales, R⁵ en la Fórmula (III) se selecciona a partir de hidrógeno; alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de NR'R" y arilo (tal como fenilo); cicloalquilo (tal como cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈); arilo (tal como fenilo) opcionalmente sustituido con NR'R"; y -COR⁹, en donde R⁹ es cicloalquilo (tal como cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈), o alquilo (tal como alquilo C₁₋₁₂, además tal como alquilo C₁₋₆), cada uno del cicloalquilo y alquilo es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de NR'R", arilo (tal como fenilo), y -NR'CO₂R", en donde R' y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo (tal como haloalquilo C₁₋₆), y alquilo (tal como alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades adicionales, R⁵ en la Fórmula (III) se selecciona a partir de hidrógeno; alquilo C₁₋₆ (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o 3,3-dimetilbutilo) opcionalmente sustituido con NR'R"; ciclohexilo; fenilo opcionalmente sustituido con NR'R"; y -COR⁹, en donde R⁹ es ciclopropilo, o alquilo C₁₋₆ (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, o butilo), cada uno del ciclopropilo y alquilo C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de NR'R", arilo (tal como fenilo), y -NR'CO₂R", en donde R' y R" son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o terc-butilo).
- 65 En algunas modalidades, R⁴ y R⁵ en la Fórmula (III), junto con el(los) átomos a los cuales están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado, de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de -NR¹³-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-, y tal anillo es opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R¹² como se define por la Fórmula (III). En algunas

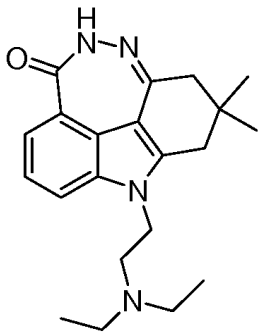
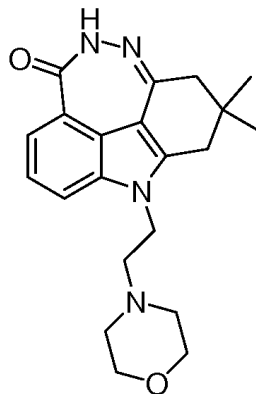
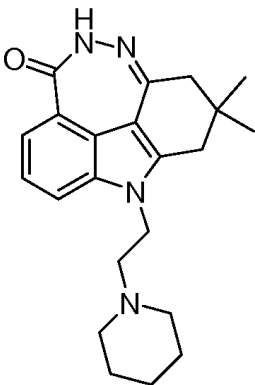
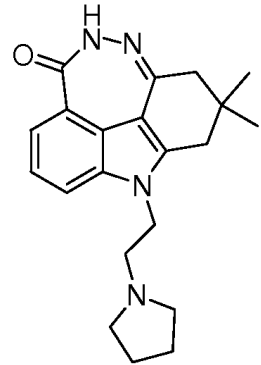
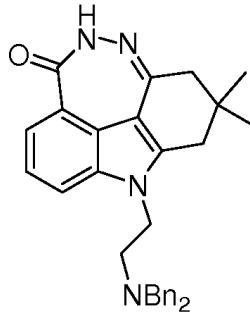
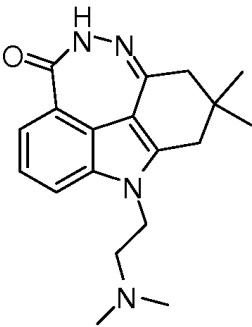
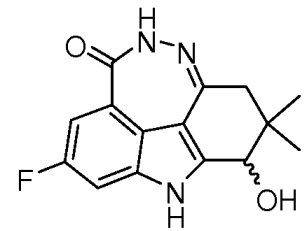
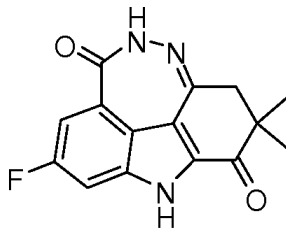
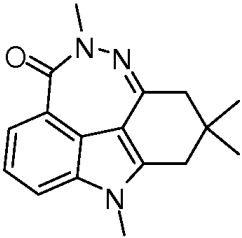
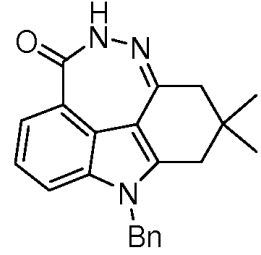
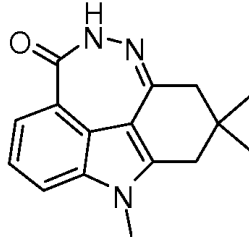
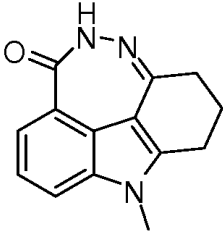
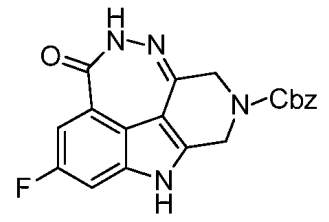
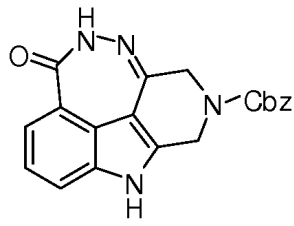
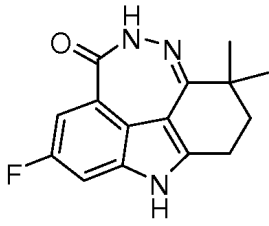
modalidades adicionales, R^4 y R^5 en la Fórmula (III), junto con el(los) átomo(s) a los cuales están unidos, forman a anillo saturado de 5 elementos que tiene un heteroátomo de nitrógeno.

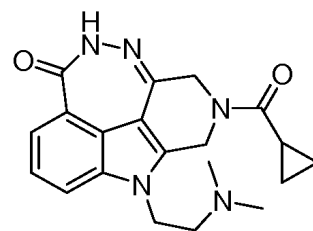
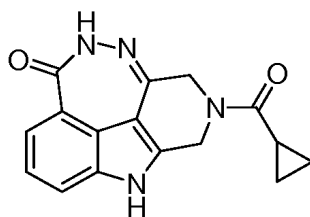
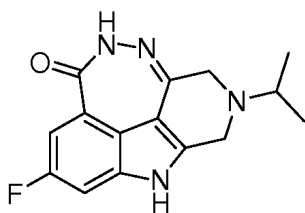
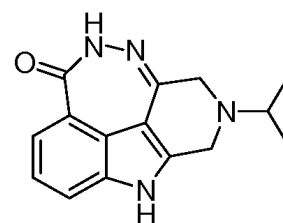
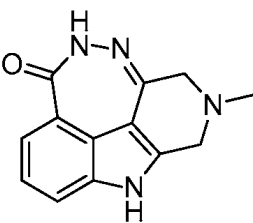
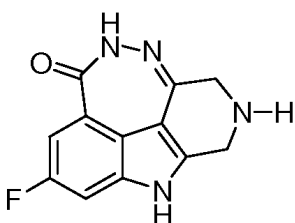
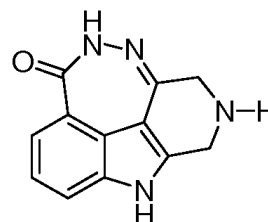
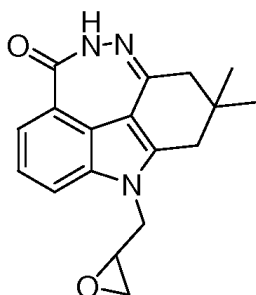
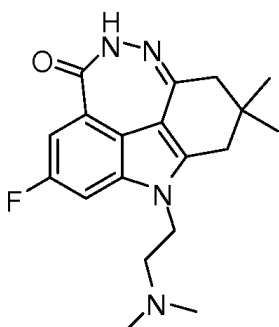
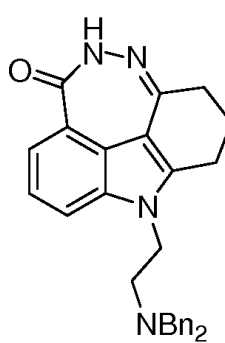
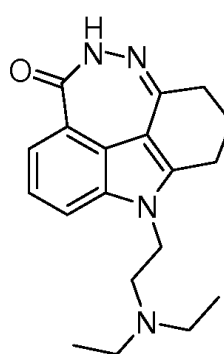
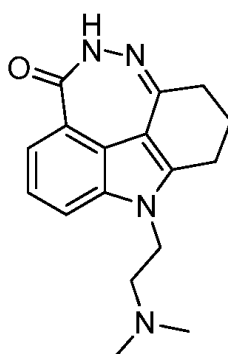
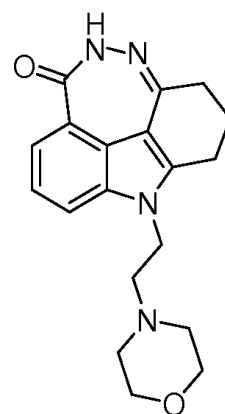
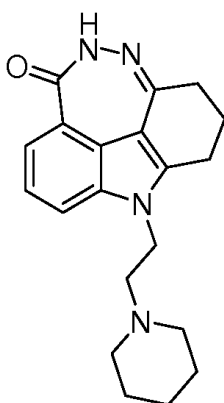
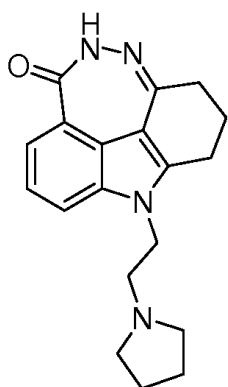
5 En algunas modalidades, R^3 y R^4 en la Fórmula (III), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado independientemente a partir de hidrógeno, alquilo (tal como alquilo C_{1-12} , además tal como alquilo C_{1-6}), y OH.

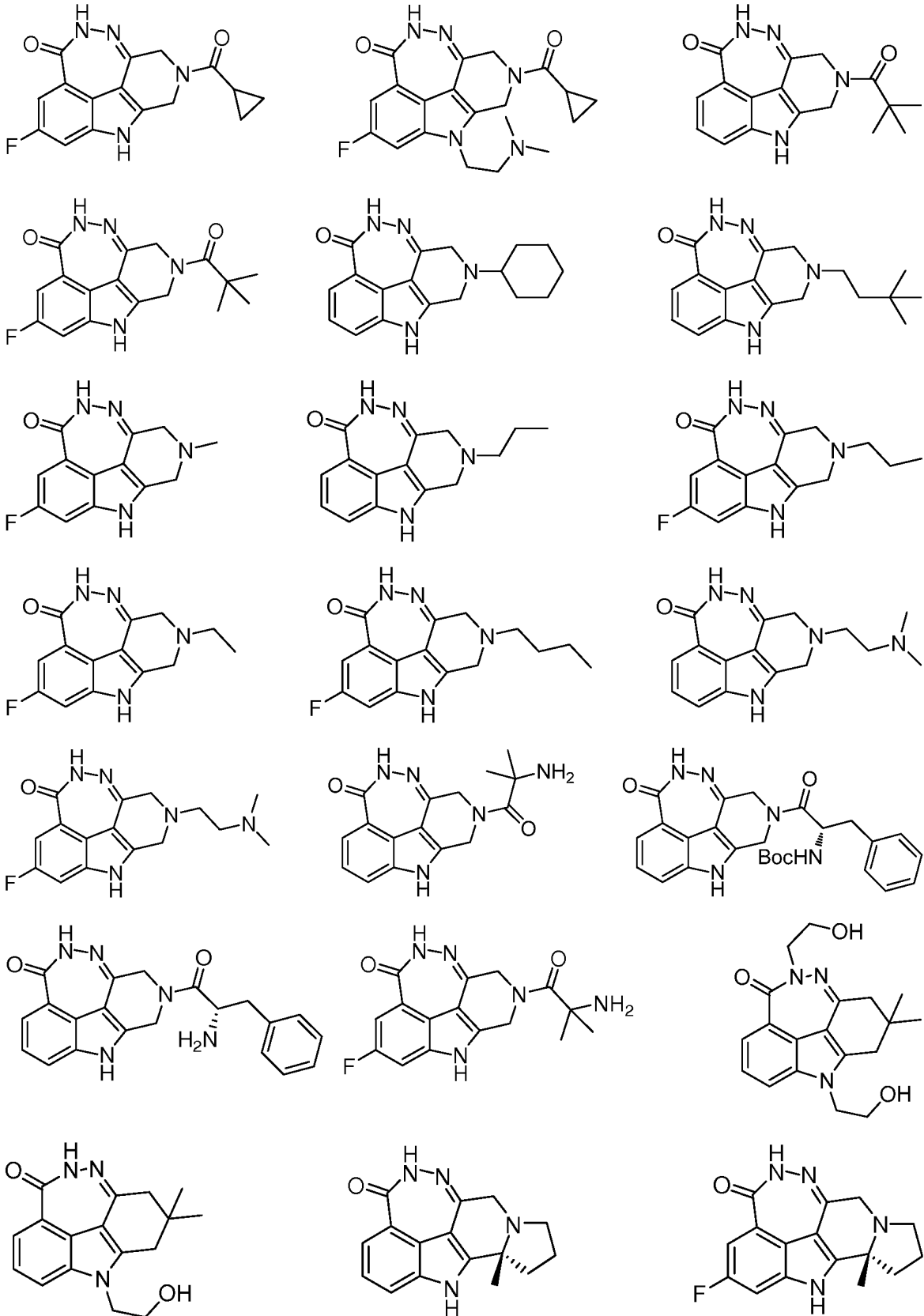
También proporcionado en la presente está al menos un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos, estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables,

10









15 También proporcionado en la presente está un método para inhibir la actividad de PARP. El método comprende poner en contacto la PARP con al menos un compuesto, al menos un estereoisómero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de la PARP.

También proporcionado en la presente está un método para tratar al menos una enfermedad sensible a la inhibición de PARP que comprende administrar a un sujeto, tal como un mamífero o humano, en necesidad reconocida de tal tratamiento para al menos una enfermedad una cantidad de al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente.

5 Al menos una enfermedad puede ser seleccionada de, por ejemplo, cáncer de ovario, carcinomas de la mama, cáncer de colon, leucemia, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas cervicales y otros cánceres citotóxicos.

10 Al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente puede ser empleada sola o en combinación con radiación y quimioterapia mediante, por ejemplo, incrementar la apoptosis de células de cáncer, limitando el crecimiento del tumor, disminuyendo la metástasis, y promoviendo la supervivencia de mamíferos que portan el tumor.

15 En algunas modalidades, al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente puede ser usado en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, tal como al menos un agente quimioterapéutico adicional.

20 Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento de cáncer, con respecto al mecanismo de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en "terapia objetivo" y quimioterapia convencional. Los agentes quimioterapéuticos adecuados pueden ser, por ejemplo, seleccionados de: agentes que inducen la apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerígenos, toxinas, y/o radionúclidos; modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferones, tales como IFN- α e interleucinas, tales como IL-2); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyético; agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyético; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico); reactivos de terapia de gen; reactivos de terapia antisentido y nucleótidos; vacunas tumorales; e inhibidores de la angiogénesis.

30 Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.); Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.); Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca); Sunitinib (SUTENT®, Pfizer); Letrozol (FEMARA®, Novartis); mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis); PTK787/ZK 222584 (Novartis); Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi); 5-FU (5-fluorouracilo); Leucovorina; Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth); Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline); Lonafarnib (SCH 66336); Sorafenib (NEXAVAR®, Bayer); Irinotecano (CAMPTOSAR®, Pfizer) y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca); AG1478, AG1571 (SU 5271, Sugem); agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclofosfamida; alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas tales como altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietileno fosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (tales como bulatacina y bulatacinona); una canptotecina (tal como el análogo sintético topotecano); briostatina; calistatina; CC-1065 y sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina; criptoficinas (tales como criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina y los análogos sintéticos de los mismos, tales como KW-2189 y CB1-TM1; eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clomafacina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enedina (por ejemplo, calicamicina, tal como calicamicina gamma11 y calicamicina omega11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); dinemicina, tal como dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como también cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de enedina de cromoproteína relacionada, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, ADRIAMICINA® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, morfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxi doxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; regenerador de ácido fólico tal como ácido froilínico; aceglatona; aldofosfamida glicósido; ácido aminol evulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; desfosfamida; desmecolcina; diaziquna; elformitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxana; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (tales como toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina;

dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido (“Ara-C”); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (libre de Cremofor), formulaciones de nanopartículas diseñadas por ingeniería de albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, 111.), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France);

5 cloranmbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidores de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

10 El “agente quimioterapéutico” también puede ser seleccionado, por ejemplo, de: (i) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como anti-estrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs), incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (que incluye NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, ceoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifma); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben enzima aromatasas, los cuales regulan la producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolido, y goserelina; así como también troxacitabina (un análogo de citocina del nucleósido 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de la proteína cinasa; (v) inhibidores de cinasa lipida; (vi) oligonucleótidos antisentido, tales como aquellos los cuales inhiben la expresión de genes en las trayectorias de señalización implicadas en la proliferación de células aberrantes, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia de gen, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

30 El “agente quimioterapéutico” también puede ser seleccionado, por ejemplo, de anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idee), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), y el conjugado de fármaco de anticuerpo, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

35 Anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente pueden, por ejemplo, ser seleccionados de: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralvizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

50 También proporcionada en la presente está una composición que comprende al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 La composición que comprende al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente pueden ser administrados en varias maneras conocidas, tales como oralmente, tópicamente, rectalmente, parenteralmente, por atomización por inhalación, o mediante un reservorio implantado, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedero particular, y naturaleza y severidad de las condiciones para las cuales el ingrediente activo está siendo administrado. El término “parenteral” como se usa en la presente incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasnovial, intrasternal, intratecal, intralesional e intracraneal. Las composiciones descritas en la presente pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosificación unitaria, y preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica.

60 Al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente pueden ser administrados oralmente en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, tabletas, trociscos, grageas, gránulos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones y suspensiones. Al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente

también pueden ser administrados parenteralmente, en formas de dosificación líquidas estériles, tales como dispersiones, suspensiones o soluciones. Otras formas de dosificación que también pueden ser usadas para administrar al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente como un ungüento, crema, gotas, parche transdermal o polvo para administración tópica, como una solución oftálmica o formación de suspensión, es decir, gotas para los ojos, para administración ocular, como un atomizador en aerosol o composición en polvo para inhalación o administración intranasal, o como una crema, ungüento, atomización o supositorio para administración rectal o vaginal.

Las cápsulas de gelatina contienen al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares, también pueden ser usados. Diluyentes similares pueden ser usados para elaborar las tabletas comprimidas. Ambas tabletas y cápsulas pueden ser manufacturadas como productos de liberación sostenida para proporcionar liberación continua del medicamento durante un periodo de tiempo. Las tabletas comprimidas pueden ser recubiertas de azúcar o recubiertas de película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger la tableta de la atmósfera, o recubierta entérica para desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden comprender además, al menos un agente seleccionado de agentes colorantes y saborizantes para incrementar la aceptación del paciente.

En general, agua, un aceite adecuado, salina, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles pueden ser ejemplos de vehículos adecuados para soluciones parenterales. Soluciones para la administración parenteral pueden comprender una sal soluble en agua de al menos un compuesto describe en la presente, al menos un agente estabilizante adecuado, y si es necesario, al menos una sustancia amortiguadora. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, ya sea solos o combinados, pueden ser ejemplos de agentes estabilizantes adecuados. El ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico pueden también ser usados como ejemplos de agentes estabilizantes adecuados. Además, soluciones parenterales pueden comprender además al menos un preservativo, seleccionado, por ejemplo, de cloruro de benzalconio, metil- y propilparabeno, y clorobutanol.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable es, por ejemplo, seleccionado de vehículos que son compatibles con ingredientes activos de la composición (y en algunas modalidades, capaces de estabilizar los ingredientes activos) y no deletéreos al sujeto a ser tratado. Por ejemplo, agentes solubilizantes, tales como ciclodextrinas (los cuales pueden formar complejos más solubles, específicos con al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente), pueden ser utilizados como excipientes farmacéuticos para el suministro de los ingredientes activos. Ejemplos de otros vehículos incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, laurilsulfato de sodio y pigmentos tales como D&C Amarillo # 10. Los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, un texto de referencia estándar en la técnica.

Ensayos *in vitro* adecuados pueden ser usados para evaluar de manera preliminar la eficacia de al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente, en la inhibición de la actividad de PARP. Al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente pueden además ser examinados por eficacia en el tratamiento de cáncer por ensayos *in vivo*. Por ejemplo, al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente puede ser administrado a un animal (por ejemplo, un modelo de ratón) que tiene cáncer y sus efectos terapéuticos pueden ser accesados. Los resultados positivos en una o más de tales pruebas son suficientes para incrementar el almacén de conocimientos científicos y por lo tanto suficientes para demostrar la utilidad práctica de al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable probados. Con base en los resultados, un intervalo de dosificación apropiado y ruta de administración para animales, tal como humanos, pueden también ser determinados.

Para administración por inhalación, al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente pueden ser convenientemente suministrados en la forma de una presentación de atomización en aerosol de paquetes presurizados o nebulizadores. Al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente también puede ser suministrado como polvos, los cuales pueden ser formulados y la composición en polvo puede ser inhalada con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación. Un sistema de suministro a modo de ejemplo por inhalación puede ser un aerosol por inhalación de dosis medida (MDI, por sus siglas en inglés), el cual puede ser formulado como una suspensión o solución de al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente en al menos un propulsor adecuado, seleccionado por ejemplo, de fluorocarbonos e hidrocarbonos.

Para administración ocular, una preparación oftálmica puede ser formulada con un porcentaje en peso apropiado de una solución o suspensión de al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal

del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente en un vehículo oftálmico apropiado, tal como al menos un compuesto, estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables descritos en la presente se mantienen en contacto con la superficie ocular por un periodo de tiempo suficiente para permitir al compuesto penetrar la córnea y regiones internas del ojo.

5 Formas de dosificación farmacéuticas útiles para la administración de al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente incluyen, pero no se limitan a, cápsulas de gelatina blanda y dura, tabletas, inyectables parenterales, y suspensiones orales.

10 La dosificación administrada será dependiente de factores, tales como la edad, salud y peso del recipiente, la extensión de la enfermedad, tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado. En general, una dosificación diaria del ingrediente activo puede variar, por ejemplo, desde 0,1 hasta 2000 miligramos por día. Por ejemplo, 10-500 miligramos una vez o múltiples veces por día pueden ser efectivos para obtener los resultados deseados.

15 En algunas modalidades, un gran número de cápsulas unitarias pueden ser preparadas llenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándares cada una con, por ejemplo, 100 miligramos de al menos un compuesto, estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables descritos en la presente en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa, y 6 miligramos de estearato de magnesio.

20 En algunas modalidades, una mezcla de al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente es un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, puede ser preparada e inyectada por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina suave que contienen 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas son lavadas y secadas.

25 En algunas modalidades, un gran número de tabletas pueden ser preparadas por procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación comprende, por ejemplo, 100 miligramos de al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón, y 98,8 miligramos de lactosa. Los recubrimientos apropiados pueden ser aplicados para incrementar la palatabilidad o retardo de la absorción.

30 En algunas modalidades, una composición parenteral adecuada para administración por inyección puede ser preparada por agitación de 1,5 % en peso de al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente en 10 % por volumen de propilenglicol. La solución es elaborada al volumen esperado con agua para inyección y esterilizada.

35 En alguna modalidad, una suspensión acuosa puede ser preparada para administración oral. Por ejemplo, cada 5 mililitros de una composición acuosa que comprende 100 miligramos de al menos un compuesto finamente dividido, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente, 100 miligramos de carboximetilcelulosa de sodio, 5 miligramos de benzoato de sodio, 1,0 gramos de solución de sorbitol, U.S.P., y 0,025 mililitros de vanilina pueden ser usados.

40 La misma forma de dosificación puede ser en general usada cuando al menos un compuesto, al menos un estereoisomero del mismo, y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable descrita en la presente son administrados por etapas o en conjunto con al menos otro agente terapéutico. Cuando los fármacos son administrados en combinación física, la forma de dosificación y ruta de administración deben ser seleccionadas dependiendo de la compatibilidad de los fármacos combinados. De este modo, el término coadministración es entendido para incluir la administración de al menos dos agentes concomitantemente o secuencialmente, o alternativamente como una combinación de dosis fija de al menos dos componentes activos.

45 Al menos un compuesto, estereoisómeros de los mismos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables descritos en la presente pueden ser administrados como el único ingrediente activo o en combinación con al menos un segundo ingrediente activo, seleccionado, por ejemplo, de otros ingredientes activos conocidos por ser útiles para tratar cánceres en un paciente.

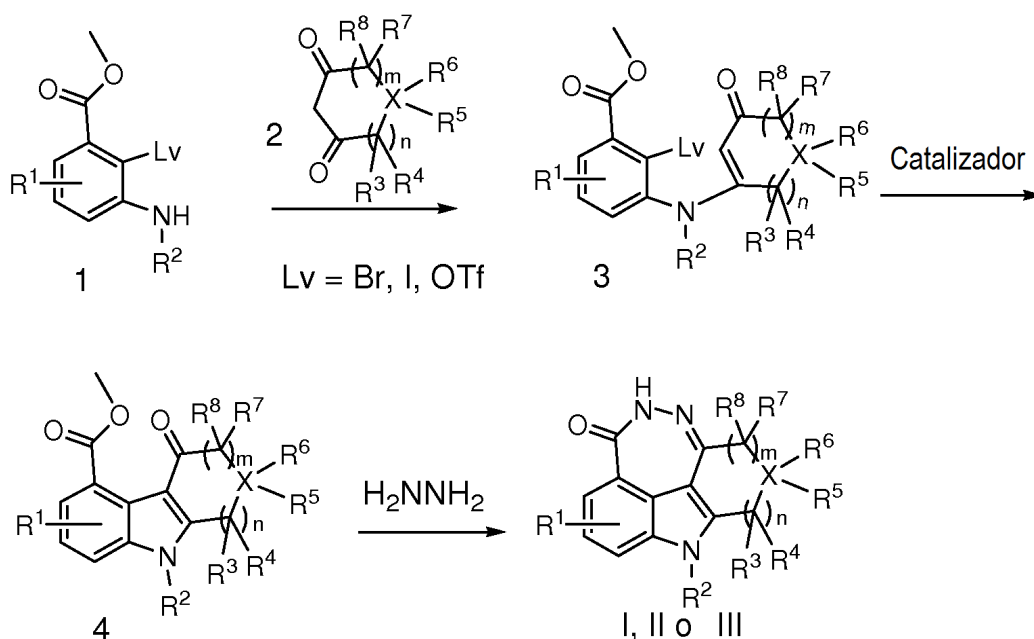
ESQUEMAS DE SÍNTESIS GENERALES

50 Los compuestos descritos en la presente, y/o las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser sintetizados a partir de materiales de partida comercialmente disponibles tomados en conjunto con la descripción de la presente. Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para la preparación de algunos compuestos descritos en la presente.

60

65

Esquema de reacción 1



5 En este esquema de reacción, un 3-amino-2-Lv-benzoato de alquilo (Lv = grupo saliente, tal como Br, I, OTf) de Fórmula 1 se hace reaccionar con un 1,3-carbonilo cíclico de Fórmula 2 para proporcionar un enaminona de Fórmula 3. La ciclización subsecuente bajo un catalizador, tal como paladio, proporciona un carboxilato de oxocarbazol de Fórmula 4 el cual es subsecuentemente ciclizado con hidrazina para proporcionar el derivado de diazepinocarbazolona de Fórmula (I), (II) o (III).

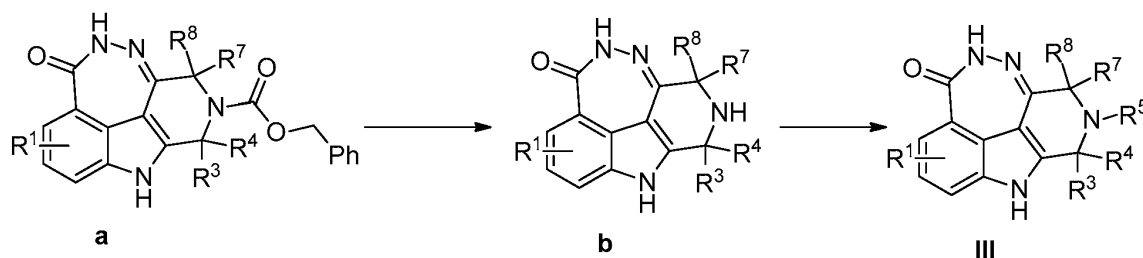
10 La primera etapa de este esquema de reacción puede ser conducida en un aparato Dean-Stark en un solvente tal como tolueno bajo reflujo. La enaminona resultante de Fórmula 3 es purificada en una columna instantánea.

15 La segunda etapa de esta secuencia puede ser conducida usando un catalizador de paladio/fosfina a temperatura elevada en acetonitrilo o DMF y esta reacción Heck intramolecular (Bozell, J. J., Hegedus, L. S. J. Org. Chem.1981, 46, 2561; Maruyama, J., Yamashida, H., Watanabe, T., Arai, S., Nishida, A. Tetrahedron 2009, 65, 1327, incorporada en la presente por referencia) puede ser usualmente completada en aproximadamente 5-24 horas. El carboxilato de alquinoxocarbazol de Fórmula 4 puede entonces ser aislado usando condiciones estándares para el desarrollo y puede ser purificado por ya sea métodos cromatográficos o por recristalización.

20 La tercera etapa de la síntesis de los nuevos compuestos de Fórmula (I) es una reacción de ciclización intermolecular de un compuesto de Fórmula 4 para proporcionar el derivado de diazepinocarbazolona de Fórmula (I), (II) o (III) como se muestra en el Esquema de reacción 1. Esta reacción de ciclización puede ser normalmente conducida usando 1-2 equivalentes de hidrazina hidrosa y el alcohol apropiado como solvente. La reacción de ciclización puede ser normalmente conducida a una temperatura que varía desde 50 °C a la temperatura de reflujo del alcohol y puede entonces ser completada, por ejemplo, en 0,25 a 4 horas.

25 La síntesis de algunos de los compuestos de Fórmula (III) puede ser descrita en el Esquema de reacción 2. El compuesto de Fórmula a el cual es también un compuesto de Fórmula (III), puede ser preparado de conformidad con el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 2



35

El compuesto de Fórmula a es desprotegido para dar un compuesto de Fórmula b (el cual es también un compuesto de Fórmula (III)). La reacción adicional del compuesto de Fórmula b con un electrófilo tal como haluro de alquilo, haluros de arilo, ácidos, cloruros de acilo, cloruros de sulfonilo, aldehído, cetona, etc., proporciona algunos de los compuestos de Fórmula (III) bajo las condiciones de alquilación, acoplamiento o alquilación reductiva correspondientes.

Ejemplos

Los ejemplos abajo están propuestos para ser solamente a modo de ejemplo y no deben ser considerados por ser limitantes en cualquier forma. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero algunos errores experimentales y desviaciones deben ser considerados. A menos que se indique de otro modo, la temperatura está en grados Centígrados. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, o TCI, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo.

A menos que se indique de otro modo, las reacciones expuestas abajo se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo secante en solventes anhidros; los frascos de reacción se ajustaron con un septo de caucho para la introducción de los sustratos y reactivos mediante jeringa; y la cristalería se secó en horno y/o se secó con calor.

A menos que se indique de otro modo, la purificación por cromatografía en columna se condujo en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters), o se condujo en un sistema de purificación Combiflash de Teledyne Isco usando cartuchos de gel de sílice preenvasados.

Los espectros de ^1H NMR se registraron en un instrumento Varian que opera a 400 MHz. Los espectros de ^1H NMR se obtuvieron usando CDCl_3 , CD_2Cl_2 , CD_3OD , D_2O , d_6 -DMSO, d_6 -acetona o $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ como solvente y tetrametilsilano (0,00 ppm) o solvente residual (CDCl_3 : 7,25 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; D_2O : 4,79 ppm; d_6 -DMSO: 2,50 ppm; d_6 -acetona: 2,05; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 2,05) como el estándar de referencia. Cuando se comunicaron multiplicidades pico, se usaron las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), qn (quintuplete), sx (sextuplete), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se comunican en Hertz (Hz). Todos los nombres de los compuestos excepto los reactivos se generaron por Chemdraw versión 12,0.

En los siguientes ejemplos, se usaron las abreviaturas siguientes:

AcOH	Ácido acético
Ac	Acuoso
Salmuera	Solución acuosa saturada de cloruro de sodio
CH_2Cl_2	Diclorometano
DMF	N,N-Dimetilformamida
Dppf	1,1"-bis(difenilfosfino)ferroceno
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
Et_2O o éter	Éter dietílico
G	gramos
h o hr	hora
HATU	Metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IPA	2-propanol
i-PrOH	Alcohol isopropílico
Mg	miligramos
mL	mililitros
Mmol	milimol
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Min	minutos
ms o MS	Espectro de masas
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
Rt	Tiempo de retención

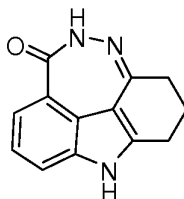
Ta o ta	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa delgada
5	μL

En los siguientes ejemplos, se usaron las abreviaturas siguientes:

Ejemplo 1: Síntesis de los Compuestos 1-19

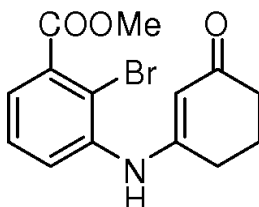
10

Compuesto 1: 2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepin[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona



15

Etapa 1: 2-bromo-3-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)benzoato de metilo

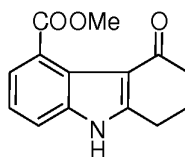


20

Se disolvieron 3-amino-2-bromobenzoato de metilo (2,39 g, 10,0 mmol) y ciclohexan-1,3-diona (1,12 g, 10,0 mmol) en 10 ml de ácido acético a 25 °C, bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C por 8 horas. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (elución con hexano/acetato de etilo) para proporcionar 2,46 g (76 %) de 2-bromo-3-((3-oxociclohex-1-en-1-il)amino)benzoato de metilo como una espuma bronceada. ¹H NMR (CDCl₃-d₁) δ 7,53-7,55 (m, 2H), 7,37(dd, 1H, J=7,2, 8,4 Hz), 6,34 (br s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,56-2,59 (m, 2H), 2,40-2,42 (m, 2H), y 2,08-2,11 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 324,0.

25

Etapa 2: 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxilato de metilo

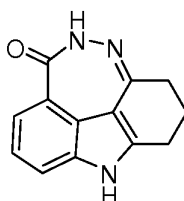


30

Una mezcla de 2-bromo-3-(3-oxociclohex-1-enilamino)benzoato de metilo (0,97 g, 3,0 mmol), acetato de paladio (0,14 g, 0,6 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,73 g, 2,4 mmol), y trietilamina (0,38 g, 3,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó en un tubo sellado lavado a chorro con nitrógeno a 100 °C por 20 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (3x50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo restante se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con gradiente 0-100 % EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,61 g, 84 %). ¹H NMR (CDCl₃-d₁) δ 9,47 (s, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,22(t, 1H, J=7,8Hz), 2,90-2,92 (m, 2H), 2,51-2,54 (m, 2H), y 2,14-2,16 (m, 2H).MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 244,0.

35

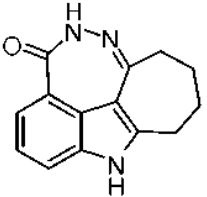
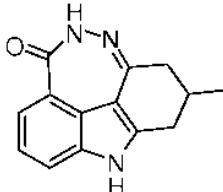
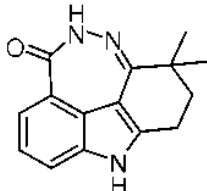
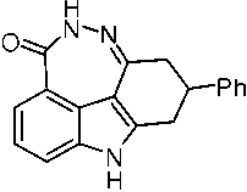
Etapa 3: 2,3,5,10-Tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona



40

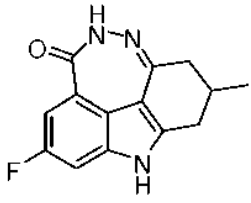
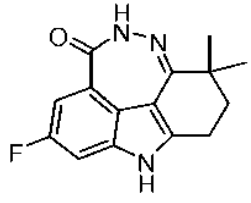
Una solución del compuesto metilo 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxilato (73 mg, 0,3 mmol), ácido acético (0,15 ml, 2,6 mmol), e hidrato de hidrazina (0,86 ml, 1,5 mmol) en metanol (4 ml) se calentó a reflujo. Después de 8 h, lo sólido se recolectó por filtración con calor y se lavó con agua, EtOAc, y diclorometano, para dar el compuesto objetivo (42 mg, 62 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,05 (t, 1H, J=7,8 Hz), 2,77-2,79 (m, 2H), 2,35-2,37 (m, 2H), y 1,92-1,93 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 226,0.

Los siguientes ejemplos, Compuestos 2 hasta 19, se prepararon de conformidad con el procedimiento para el Compuesto 1 usando el sustituido o insustituido correspondiente 3-amino-2-bromobenzoato de metilo y 1,3-diona cíclica bajo condiciones apropiadas que pueden ser reconocidas por un experto en la técnica.

Compuesto n.º	Nombre	Datos ¹ H RMN LC/MS m/z (M+1)	Estructura
2	5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,9,10-triazaindeno [2,1,7-kl]heptalen-11(10H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,74 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 2,98-3,01 (m, 2H), 2,59-2,61 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), y 1,70-1,84 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 240,0.	
3	2-metil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,40 - 7,42 (m, 2H), 7,08 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 2,88-2,92 (m, 1H), 2,40-2,42 (m, 2H), 2,14-2,19 (m, 2H), y 1,10 (d, 3H, J = 6,0 Hz). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 240,0.	
4	3,3-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino [3,4, 5,6- def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,39 - 7,41 (m, 2H), 7,08 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 2,82-2,84 (m, 1H), 1,79-1,81 (m, 2H), y 1,16 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 254,0.	
5	2-fenil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4, 5,6- def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,74 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,21-7,42 (m, 7H), 7,07 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,24-3,28 (m, 2H), 3,01-3,08 (m, 1H), y 2,70-2,75 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 302,0.	

6	2-isopropil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,82(s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 2,84-2,87 (m, 1H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,20-2,24 (m, 1H), 1,82-1,85 (m, 1H), 1,69-1,72 (m, 1H), y 0,98 (6H, d, J = 7,2 Hz). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 268.	
7	8-fluoro-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,83 (s, 1H), 10,03(s, 1H), 7,23 (dd, 1H, J = 10,8, 1,8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 11,4, 1,8 Hz), 2,76-2,78 (m, 2H), 2,35-2,37 (m, 2H), 1,91-1,93 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 244.	
8	2-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,9,10-triazaindeno[2,1,7-kl]heptalen-11(10H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,84 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 2,95-2,97 (m, 2H), 2,56-2,58 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 258.	
9	8-fluoro-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,84 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H, J = 10,8, 1,8 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 11,4, 1,8 Hz), 2,63-2,67 (m, 2H), 2,25-2,26(m, 2H), 1,06 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 272.	
10	8-fluoro-2-fenil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,92 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,18-7,40 (m, 7H), 3,31-3,32 (m, 1H), 3,05-3,07 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 1H), 2,55-2,56 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 320.	
11	8-fluoro-2-isopropil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,82 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,15-7,29 (m, 2H), 2,82-2,85 (m, 1H), 2,57-2,61 (m, 1H), 2,41-2,44 (m, 1H), 2,19-2,44 (m, 1H), 1,82-1,83 (m, 1H), 1,69-1,71 (m, 1H), 0,97 (d, 6H, J = 9,0 Hz). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 286.	

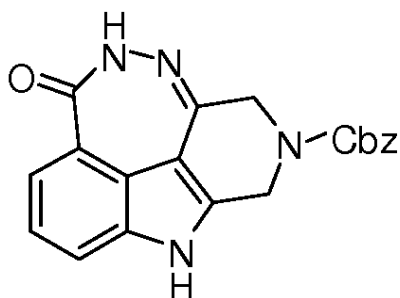
12	2-(4-(dimetilamino)fenil)-8-fluoro-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,89 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H, J = 9,0, 1,8 Hz), 7,17-7,19 (m, 3H), 6,69 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,19-3,21 (m, 1H), 2,98-3,00 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,66-2,69 (m, 1H), 2,48-2,51 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 363.	
13	2-(4-(dimetilamino)phenil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,03-7,17 (m, 3H), 6,69 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 3,16-3,17 (m, 1H), 2,99-3,01 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,65-2,68 (m, 1H), 2,48-2,50 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 345.	
14	8-fluoro-3,3-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,7 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J = 9,6, 2,4 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 10,2, 2,4 Hz), 2,81-2,83 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), y 1,16 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 272.	
15	2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,69 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 2,67 (s, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,05 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 254.	
16	7-fluoro-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,75 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 12,0, 3,0 Hz), 2,65 (s, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,05 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 272.	
17	9-fluoro-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 12,26 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,4, 4,8 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 13,3, 8,4 Hz), 2,82-2,85 (m, 2H), 2,41-2,43 (m, 2H), 1,97-1,99 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 244.	

18	8-fluoro-2-metil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4, 5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 12,1 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J = 9,6, 2,4 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 10,2, 2,4 Hz), 2,87-2,91 (m, 1H), 2,40-2,43 (m, 2H), 2,15-2,19 (m, 2H), y 1,10 (d, 3H, J = 6,0 Hz). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 258.	
19	8-fluoro-3,3-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4, 5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 11,7 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J = 9,6, 2,4 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 10,2, 2,4 Hz), 2,81-2,83 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), y 1,16 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 272.	

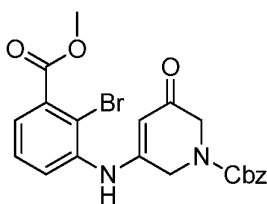
Ejemplo 2: Síntesis de los compuestos 20-21

Compuesto 20 8-oxo-3,4,8,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[de]fluoren-2(1H)-carboxilato de bencilo

5



Etapas 1: 3-((2-bromo-3-(metoxicarbonil)fenil)amino)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo



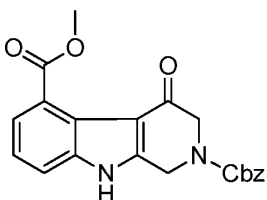
10

Se disolvieron 3-amino-2-bromobenzoato de metilo (0,25 g, 1,1 mmol) y 3,5-dioxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,13 g, 0,55 mmol) en 10 ml de ácido acético a 25 °C, bajo nitrógeno. La mezcla se agitó por 8 horas a 70 °C. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (elución con hexano/acetato de etilo) para proporcionar 0,13 g (51 %) de 3-((2-bromo-3-(metoxicarbonil)fenil)amino)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo como una espuma bronceada. ¹H NMR (CDCl₃-d₁) δ 7,53-7,58 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 5H), 5,56 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 459,0.

15

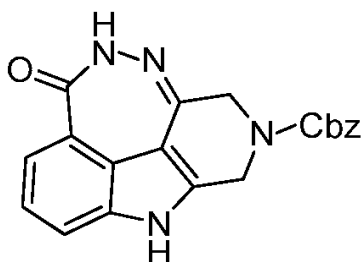
Etapas 2: 5-metil 4-oxo-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2,5(9H)-dicarboxilato 2-bencilo

20



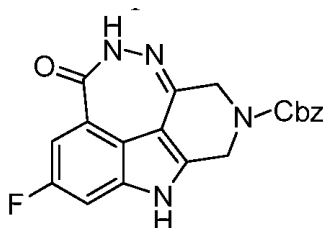
Una mezcla de 3-((2-bromo-3-(metoxicarbonil)fenil)amino)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (0,13 g, 0,28 mmol), acetato de paladio (0,013 g, 0,06 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,72 g, 0,19 mmol), y trietilamina (0,36 g, 0,36 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en un tubo sellado lavado a chorro con nitrógeno a 100 °C por 9 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM (3x50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo restante se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con gradiente 0-100 % EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (0,076 g, 72 %). ¹H NMR (CDCl₃-d₁) δ 9,62 (s, 1H), 7,24-7,50 (m, 8H), 5,18 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,98 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 379,0.

Etapa 3: 8-oxo-3,4,8,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[de]fluoren-2(1H)-carboxilato de bencilo



Una solución del compuesto 5-metil 4-oxo-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2,5(9H)-dicarboxilato de 2-bencilo (70 mg, 0,18 mmol), ácido acético (0,15 ml, 2,6 mmol), e hidrato de hidrazina (0,86 ml, 1,5 mmol) en metanol (4 ml) se calentó a reflujo. Después de 8 h, lo sólido se recolectó por filtración con calor y se lavó con agua, EtOAc, y diclorometano, para dar el compuesto objetivo (61 mg, 94 %). ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,48 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,38 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H, J=8,4, 7,2 Hz), 5,15 (s, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,28 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 361.

20 Compuesto 21



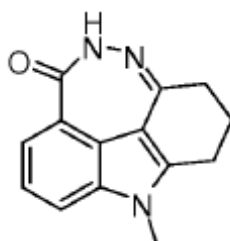
Bencilo 6-fluoro-8-oxo-3,4,8,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[de]fluoren-2(1H)-carboxilato

Se preparó el Compuesto 21 a partir de 2-bromo-5-fluoro-3-aminobenzoato de metilo y 3,5-dioxopiperidin-1-carboxilato de bencilo de conformidad con los procedimientos para el Compuesto 20 bajo condiciones apropiadas reconocidas por uno de experiencia en la técnica. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,33-7,45(m, 6H), 7,23 (dd, 1H, J=10,2, 1,8 Hz), 5,15 (s, 2H), 4,79-4,83 (m, 2H), 4,28-4,30 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 379.

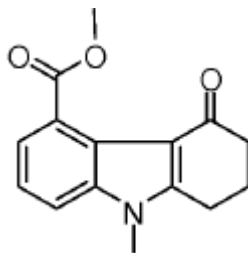
30

Ejemplo 3: Síntesis de los compuestos 22-25

Compuesto 22: 10-Metil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona



35

Etapa 1: 9-metil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxilato de metilo

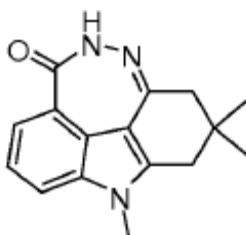
- 5 A una solución de 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxilato de metilo (0,27 g, 1 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C bajo N₂ se agregó t-butoxido de potasio (0,12 g, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos seguido por la adición de yoduro de metilo (0,76 g, 5,0 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a un residuo y se dividió entre EtOAc (40 ml) y HCl 1N (5 ml). Las capas se agitaron y se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1N (2x80 ml) y salmuera (2x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para dar un sólido (0,46 g). Lo sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,35-7,39 (m, 2H), 7,29 (t, 1H, J=7,2 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,93-2,95 (m, 2H), 2,54-2,56 (m, 2H), y 2,23-2,26 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 258,0

Etapa 2: 10-Metil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona

- 15
-

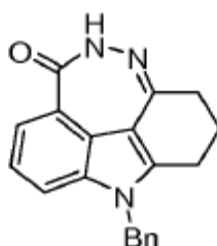
- 20 El producto deseado se preparó usando un procedimiento similar a la etapa 3 para el Compuesto 1. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,15 (t, 1H, J=7,8 Hz), 3,70 (s, 3H), 2,77-2,79 (m, 2H), 2,35-2,37 (m, 2H), y 1,92-1,93 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 240,0

Compuesto 23: 2,2,10-trimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona



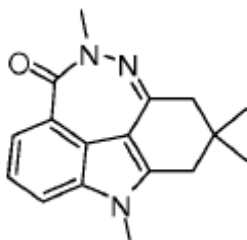
- 25 El Compuesto 23 se preparó a partir de 2,2-dimetil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxilato de metilo y yoduro de metilo de conformidad con los procedimientos para el Compuesto 22 bajo condiciones apropiadas reconocidas por uno de experiencia en la técnica. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 7,42-7,53 (m, 2H), 7,12 (t, 1H, J=7,8 Hz), 3,66 (s, 3H), 2,67 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), y 1,04 (s, 6H). MS (ESI) m e [M+1]⁺ 268.

- 30 Compuesto 24: 10-Bencil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona



El Compuesto 24 se preparó a partir de 2,2-dimetil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxilato de metilo y cloruro de bencilo de conformidad con los procedimientos para el Compuesto 22 bajo condiciones apropiadas reconocidas por uno de experiencia en la técnica. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,11-7,33 (m, 6 H), 5,45 (s, 2H), 2,82-2,84 (m, 2H), 2,41-2,43 (m, 2H), y 1,97-2,00 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 316.

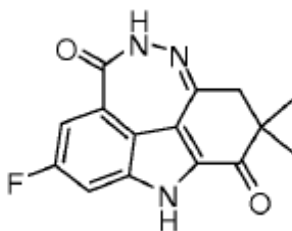
Compuesto 25: 2,2,5,10-tetrametil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona



El producto deseado se preparó usando un procedimiento similar a la etapa 1 del Ejemplo 22. De forma subsecuente, 2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona (0,02 g, 0,08 mmol) se hizo reaccionar con NaH (2,4 mg, 0,1 mmol) y yoduro de metilo (0,06 g, 0,4 mmol) en DMF (2 ml) para dar el producto deseado (20 mg, 95 %) como un sólido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7,51-7,55 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 3,69 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,27 (s, 2H), y 1,09 (s, 6H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 282.

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 26

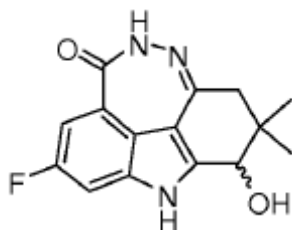
Compuesto 26: 8-Fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-1,6(5H,10H)-diona



A una solución de 8-fluoro-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona de carbamato (0,5 g, 1,8 mmol) en dioxano anhidro (25 ml) se agregó SeO_2 (0,32 g, 2,7 mmol). La mezcla se sometió a reflujo por 40 h y se filtró a través de Celite. El material sólido se lavó completamente con Et_2O . Lo filtrado se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía para dar el producto (200 mg, 38 %) como un sólido. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,70 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H, $J=10,2, 1,8$ Hz), 7,09 (dd, 1H, $J=9,6, 1,8$ Hz), 2,87 (s, 2H), 1,23 (s, 6H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 286.

Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 27

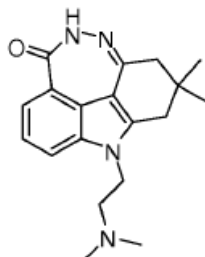
Compuesto 27: 8-fluoro-1-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona



A una solución de 8-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-1,6(5H,10H)-diona (50 mg, 0,18 mmol) en 10 ml de MeOH, se agregó NaBH_4 (0,18 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó por 30 min adicionales. La solución se vertió en agua helada, y se extrajo con EtOAc (5mLx3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H_2O (5mLx3) y salmuera (5mLx3), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron. Lo filtrado se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía para dar el producto crudo el cual después se purificó en Pre-HPLC para dar el producto (5 mg) como un sólido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H, $J=9,2, 2,0$ Hz), 7,17 (dd, 1H, $J=10,8, 2,4$ Hz), 5,68 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 5,49 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 2,31 (s, 2H), 1,00 (s, 3H), y 0,88 (s, 3H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 288.

Ejemplo 6: Síntesis de los compuestos 28-39

Compuesto 28: 10-(2-(dimetilamino)etil)-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona



5

10

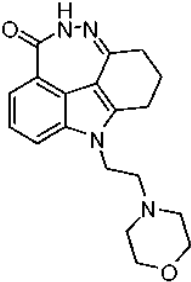
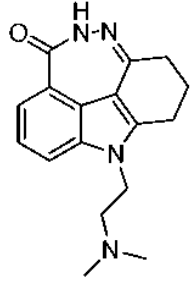
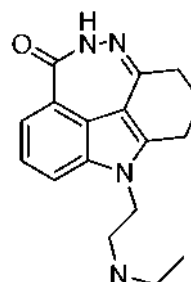
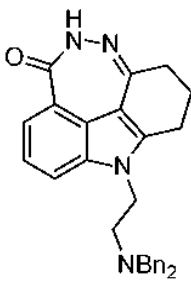
15

A una solución enfriada (0 °C) de 2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona (94 mg, 0,37 mmol) y DMF (10 ml) se agregó lentamente K₂CO₃ (205 mg, 1,48 mmol), después se agregó N,N-dimetilamino-2-cloroetano (53 mg, 0,37 mmol). La solución resultante se agitó a 70 °C por 4 h. La solución se dejó enfriar y se agregó agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. Lo filtrado se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía para dar el producto (90 mg, 75 %) como un sólido amarillo. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,16 (t, 1H, J=7,8 Hz), 4,23 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,18 (s, 6H), y 1,07 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 325.

Los Compuestos 29-39 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos para el Compuesto 28 usando el material de partida correspondiente bajo condiciones apropiadas reconocidas por uno de experiencia en la técnica.

Compuesto n.º	Nombre	Datos ¹ H RMN LC/MS m/z (M+1)	Estructura
29	10-(2-(dibencilamino)etil)-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,87 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,13-7,22 (m, 10 H), 7,00 (dd, 1H, J = 7,2, 7,6 Hz), 4,15-4,18 (m, 2H), 3,61 (s a, 4H), 2,56-2,59 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), y 0,87 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477,0.	
30	2,2-dimetil-10-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,91 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 7,2, 7,8 Hz), 4,23-4,26 (m, 2H), 2,69-2,74 (m 4H), 2,45 (s a, 4H), 2,25 (s a, 2H), 1,64-1,65 (m, 4H), y 1,07 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 351,0.	

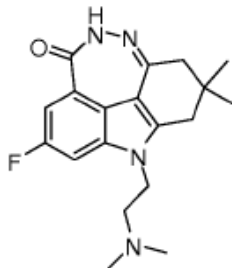
31	2,2-dimetil-10-(2-(piperidin-1-il)etil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,89 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 8,4, 7,8 Hz), 4,20-4,22 (m, 2H), 2,89 (s a, 2H), 2,50 (s a, 2H), 2,35 (s a, 4H), 2,25 (s a, 2H), 1,35-1,46 (m, 6H), y 1,07 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 365,0.	
32	2,2-dimetil-10-(2-morfolinoetil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,91(s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 8,4, 7,8 Hz), 4,24-4,26 (m, 2H), 3,53-3,54 (m, 4H), 2,77 (s a, 2H), 2,57-2,59 (m, 2H), 2,42 (s a, 4H), 2,25 (s a, 2H), y 1,08 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 367,0.	
33	10-(2-(dietilamino)etil)-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,89 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,15-4,17 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 2,43-2,46 (m, 4H), 2,25 (s, 2H), 1,07 (s, 6H), y 0,81 (t, 6H, J = 7,2 Hz). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 353,0.	
34	10-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,91 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,25-4,27 (m, 2H), 2,87-2,89 (m, 2H), 2,72 (s a, 2H), 2,41-2,47 (m, 6H), 1,98-2,00 (m, 2H), y 1,66 (s a, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 323,0.	
35	10-(2-(piperidin-1-il)etil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,89 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,23-4,25 (m, 2H), 2,89-2,91 (m, 2H), 2,51-2,55 (m, 2H), 2,36-2,43 (m, 6H), 1,98-2,00 (m, 2H), y 1,36-1,45 (m, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 337,0.	

36	10-(2-morfolinoetil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,90 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,25-4,27 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 4H), 2,89-2,91(m, 2H), 2,58-2,60 (m, 2H), 2,41-2,43 (m, 6H), y 1,99-2,01 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 339,0.	
37	10-(2-(dimetilamino)etil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,91 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 8,4, 7,8 Hz), 4,22-4,25 (m, 2H), 2,88-2,90 (m 2H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), y 1,92-2,00 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 297,0.	
38	10-(2-(dietilamino)etil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,88 (s, 1H), 7,56(d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,16-4,18 (m, 2H), 2,89-2,91 (m 2H), 2,63-2,65 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 6H), 1,98-2,00 (m, 2H), y 0,82 (t, 6H, J = 7,2 Hz). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 325,0.	
39	10-(2-(dibencilamino)etil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona	(DMSO-d ₆) δ 9,87 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,06-7,19 (m, 10 H), 6,98 (dd, 1H, J = 8,4, 7,6 Hz), 4,18-4,21 (m, 2H), 3,54-3,58 (d, 4H, J = 8,8 Hz), 2,61-2,64 (m, 2H), 2,45-2,47 (m, 2H), 2,27-2,31 (m, 2H), y 1,78-1,81 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 449,0.	

Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 40

Compuesto 40: 10-(2-(dimetilamino)etil)-8-fluoro-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona

5



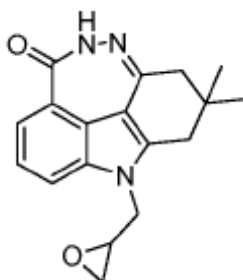
El Compuesto 40 se preparó a partir de 8-fluoro-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona y N,N-dimetilamino-2-cloroetano de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 28. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10,1 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J=9,6, 1,8 Hz), 7,21 (dd, 1H, J=10,2, 1,8 Hz), 4,22 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), y 1,06 (s, 6H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 343.

10

Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 41

Compuesto 41: 2,2-dimetil-10-(oxiran-2-ilmetil)-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona

15



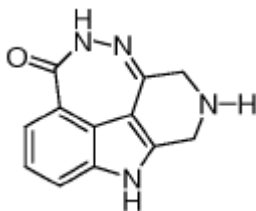
El Compuesto 41 se preparó a partir de 2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona y 2-(clorometil)oxirano de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 28. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,18 (dd, 1H, J=8,4, 7,8 Hz), 4,60-4,63 (m, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 3,27-3,29 (m, 1H), 2,76-2,77 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,46-2,48 (m, 1H), 2,26 (s, 2H), y 0,92 (s, 6H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 310.

20

Ejemplo 9: Síntesis del Compuesto 42

25

Compuesto 42: 2,3,4,9-Tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona

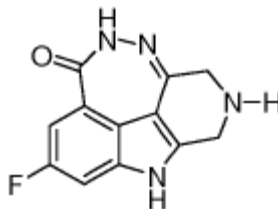


Una mezcla del compuesto 20 (34 mg, 0,1 mmol) y paladio (10 %) en carbono (10 mg) en 10 ml de metanol se agitó a TA bajo un balón de hidrógeno por 5 h. La mezcla después se filtró a través de una almohadilla de celite. La torta del catalizador se lavó con metanol. Lo filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC para dar el producto objetivo como sal de ácido fórmico (sólido blanco) (13 mg, 50 %). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,40-7,45(m, 2H), 7,09 (t, 1H, J=8,0 Hz), 3,94 (s, 2H), 3,41 (s, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 227.

35

Ejemplo 10: Síntesis del Compuesto 43

Compuesto 43: 6-Fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona

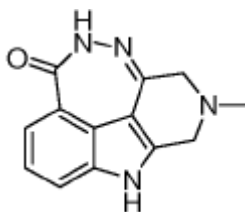


5

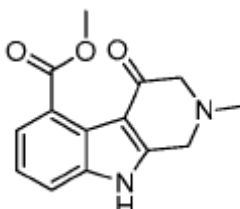
El Compuesto 43 se preparó a partir del Compuesto 21 y paladio (10 %) en carbono de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 42. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,29(dd, 1H, $J=10,0$, 1,6 Hz), 7,11 (dd, 1H, $J=10,4$, 1,6 Hz), 3,93 (s, 2H), 3,45 (s, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 245.

10

Ejemplo 11: Síntesis del Compuesto 44

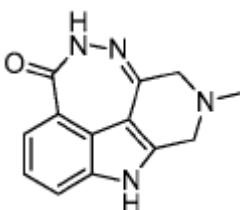
Compuesto 44: 2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona

15

Etapa 1: 2-metil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo

20 Se agregaron 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo (0,04 g, 0,016 mmol) y NaCNBH_3 (2,4 mg, 0,04 mmol) a un matraz de fondo redondo, los cuales después se disolvieron en MeOH (2 ml), y se trataron con 0,5 ml de una solución al 27 % de formaldehído en agua. Esta mezcla se agitó por 2 h, después de lo cual, se agregó HCl 2N (2 ml), seguido por agitación por 15 min. La mezcla se llevó a pH = 11 por adición de NaOH acuoso concentrado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa 2: 2-Metil-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona

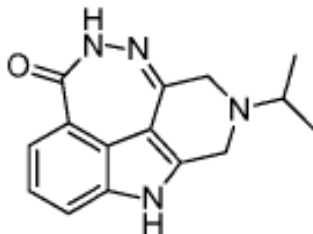
30

El Compuesto 44 se preparó a partir de 2-metil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo e hidrato de hidrazina de conformidad con el procedimiento similar a aquel para el Compuesto 1. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11,7 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,43(d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,14 (dd, 1H, $J=8,0$, 7,6 Hz), 3,70 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), y 2,39 (s, 3H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 241.

35

Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 45

Compuesto 45: 2-Isopropil-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



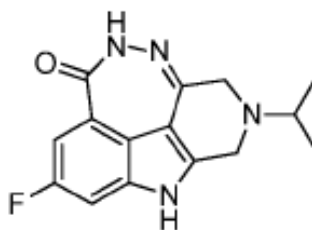
5

El Compuesto 45 se preparó a partir de 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo y acetona de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 44. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11,7 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,43(d, 1H, J=8,4 Hz), 7,38 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,08 (dd, 1H, J=8,4, 7,6 Hz), 3,78 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,93-2,96 (m, 1H), 1,04 (d, 6H, J=6,4 Hz). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 269.

10

Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto 46

Compuesto 46: 6-Fluoro-2-isopropil-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



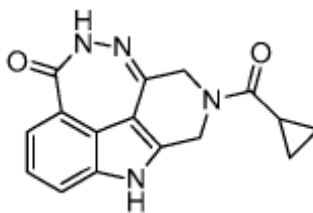
15

El Compuesto 46 se preparó a partir de 7-fluoro-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo y acetona de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 44. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J=2,4, 9,6 Hz), 7,18 (dd, 1H, J=2,4, 10,2 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,98-3,00 (m, 1H), 1,09 (d, 6H, J=7,2 Hz). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 287.

20

Ejemplo 14: Síntesis del Compuesto 47

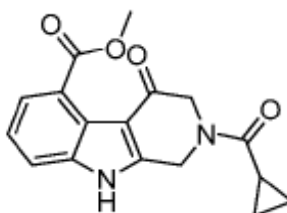
Compuesto 47: 2-(ciclopropancarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



25

Etapa 1: 2-(ciclopropancarbonil)-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo

30



A una solución de 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo (0,21 g, 0,82 mmol) y cloruro de ciclopropancarbonilo (0,074 ml, 0,82 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó DIPEA (0,143 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a -5 °C por 1,0 h. Después el solvente se evaporó para dar el producto crudo, el cual se purificó por Pre-TLC

35

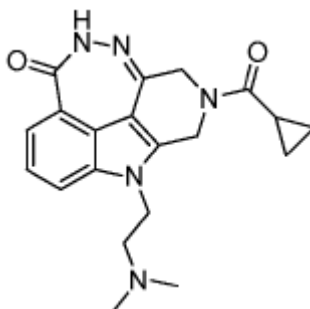
para dar el compuesto del título (170 mg). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 313.

Etapa 2: 2-(ciclopropancarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona

- 5 El Compuesto 47 se preparó a partir de 2-(ciclopropancarbonil)-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo e hidrato de hidracina, de conformidad con el procedimiento similar a aquel para el Compuesto 1. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 7,47-7,53(m, 2H), 7,17 (dd, 1H, J=7,2, 7,8 Hz), 4,89 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,08-2,11 (m, 1H), y 0,78-0,79 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 295.

10 Ejemplo 15: Síntesis del Compuesto 48

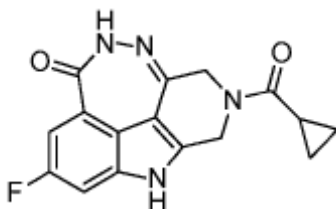
Compuesto 48: 2-(ciclopropancarbonil)-4-(2-(dimetilamino)etil)-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



- 15 El Compuesto 48 se preparó a partir de 2-(ciclopropancarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona y N,N-dimetilamino-2-cloroetano de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 28. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,0 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,51 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,23 (dd, 1H, J=8,4, 7,8 Hz), 5,22 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,28-4,35 (m, 3H), 2,58-2,62 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,09-2,13 (m, 1H), y 0,79 (s, 4H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 366.

25 Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 49

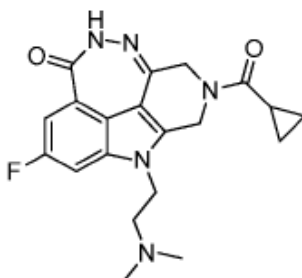
Compuesto 49: 2-(ciclopropancarbonil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



- 30 El Compuesto 49 se preparó a partir de 7-fluoro-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo y cloruro de ciclopropancarbonilo, de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 47. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 6,80-7,08 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,03-2,07 (m, 1H), y 0,75 (s, 4H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 313.

35 Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto 50

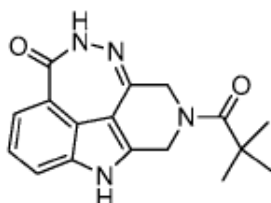
Compuesto 50: 2-(Ciclopropancarbonil)-4-(2-(dimetilamino)etil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



El Compuesto 50 se preparó a partir de 2-(ciclopropancarbonil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona y N,N-dimetilamino-2-cloroetano de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 28. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,0 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J=2,4, 9,6 Hz), 7,26 (dd, 1H, J=2,4, 10,2 Hz), 5,21 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,27-4,36 (m, 3H), 2,56-2,59 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,11-2,13 (m, 1H), y 0,79 (s, 4H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 384.

Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 51

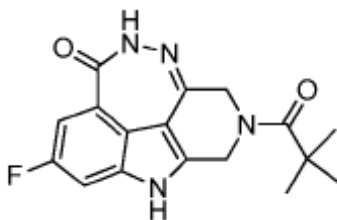
Compuesto 51: 2-Pivaloil-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



El Compuesto 51 se preparó a partir de 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo y cloruro de pivaloilo, de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 47. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 7,27-7,47 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), y 1,24 (s, 9H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 311.

Ejemplo 19: Síntesis del Compuesto 52

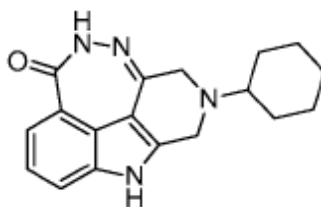
Compuesto 52: 6-Fluoro-2-pivaloil-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



El Compuesto 52 se preparó a partir de metilo 7-fluoro-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato y cloruro de pivaloilo de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 47. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H, J=2,4, 9,6 Hz), 7,22 (dd, 1H, J=2,4, 10,2 Hz), 4,92 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), y 1,24 (s, 9H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 329.

Ejemplo 20: Síntesis del Compuesto 53

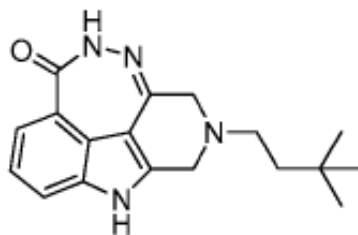
Compuesto 53: 2-Ciclohexil-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



El Compuesto 53 se preparó a partir de 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo y ciclohexanona de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 44. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,7 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,47(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,12 (t, 1H, J=7,8 Hz), 3,91 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,50-2,56 (m, 1H), 1,58-1,84 (m, 4H), y 1,11-1,31 (m, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 309.

Ejemplo 21: Síntesis del Compuesto 54

Compuesto 54: 2-(3,3-dimetilbutil)-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



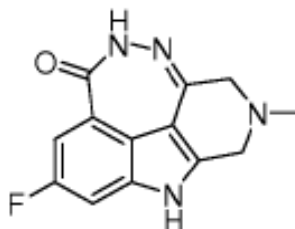
5

El Compuesto 54 se preparó a partir de 2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona y 3,3-dimetilbutanal de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 44. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,43 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,13 (dd, 1H, J=7,2, 7,8 Hz), 3,81 (br s, 2H), 3,29 (br s, 2H), 2,57-2,58 (m, 2H), 1,43-1,46 (m, 2H), y 0,91 (s, 9H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺311.

10

Ejemplo 22: Síntesis del Compuesto 55

Compuesto 55: 6-Fluoro-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



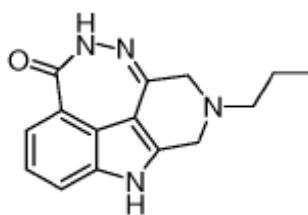
15

El Compuesto 55 se preparó a partir de 2-bromo-5-fluoro-3-aminobenzoato de metilo y 3,5-dioxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 44. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 7,36(dd, 1H, J=1,8, 9,6 Hz), 7,20 (dd, 1H, J=1,8, 10,2 Hz), 3,75 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 259.

20

Ejemplo 23: Síntesis del Compuesto 56

Compuesto 56: 2-Propil-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



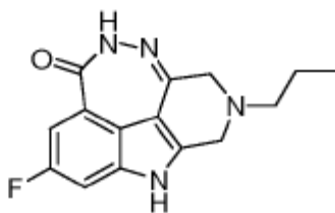
25

El Compuesto 56 se preparó a partir de 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo y propionaldehído de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 44. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,7 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,47(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,43 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,13 (t, 1H, J=7,8 Hz), 3,81 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 2H), y 0,89 (t, 3H, J=7,8 Hz). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 269.

30

Ejemplo 24: Síntesis del Compuesto 57

Compuesto 57: 6-Fluoro-2-propil-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



5

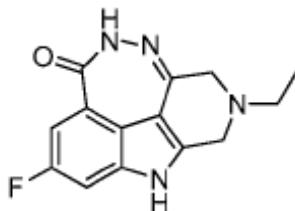
El Compuesto 57 se preparó a partir de 2-bromo-5-fluoro-3-aminobenzoato de metilo y 3,5-dioxopiperidin-1-carboxilato de bencilo de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 44. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J=1,8, 9,0 Hz), 7,19 (dd, 1H, J=1,8, 10,2 Hz), 3,80 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 1,50-1,54 (m, 2H), y 0,89 (t, 3H, J=7,8 Hz). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 287.

10

Ejemplo 25: Síntesis del Compuesto 58

Compuesto 58: 2-Etil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona

15



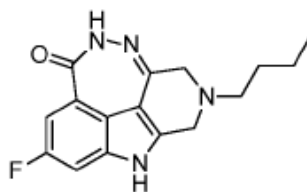
20

El Compuesto 58 se preparó a partir de 2-bromo-5-fluoro-3-aminobenzoato de metilo y 3,5-dioxopiperidin-1-carboxilato de bencilo de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 44. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J=2,4, 9,6 Hz), 7,19 (dd, 1H, J=2,4, 10,2 Hz), 3,80 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,60-2,64 (m, 2H), y 1,09 (t, 3H, J=7,2 Hz). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 273.

Ejemplo 26: Síntesis del Compuesto 59

Compuesto 59: 2-Butil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona

25



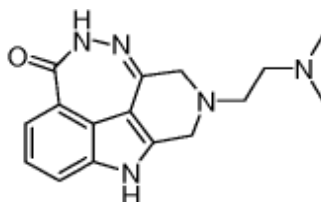
30

El Compuesto 59 se preparó a partir de 2-bromo-5-fluoro-3-aminobenzoato de metilo y 3,5-dioxopiperidin-1-carboxilato de bencilo de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 44. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J=2,4, 9,6 Hz), 7,19 (dd, 1H, J=2,4, 10,2 Hz), 3,80 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 1,47-1,50 (m, 2H), 1,30-1,34 (m, 2H), y 0,91 (t, 3H, J=7,2 Hz). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 301.

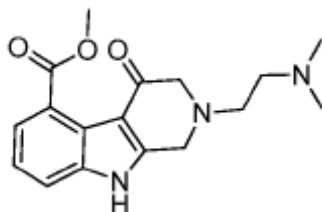
Ejemplo 27: Síntesis del Compuesto 60

35

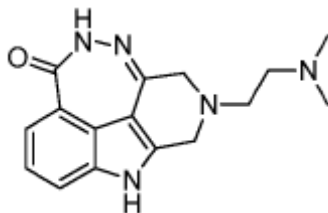
Compuesto 60 2-(2-(dimetilamino)etil)-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



40

Etapa 1: 2-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo

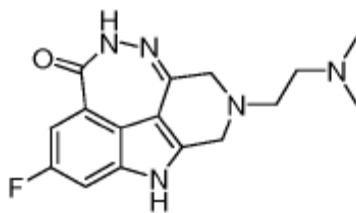
- 5 Se disolvió 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo (183 mg, 0,75mol) en DMF (20 ml) y se agregaron de forma subsecuente clorhidrato 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (107 mg, 0,75mmol), y K₂CO₃ (207 mg, 1,5mmol). La reacción se agitó a 50 °C hasta que el material de partida desapareció. La mezcla de reacción después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml) y se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se secó con MgSO₄.
 10 Se evaporó la mayoría del solvente y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (elución con CH₂Cl₂/MeOH/NH₃·H₂O) para proporcionar 0,09 g de 2-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 316.

Etapa 2: 2-(2-(dimetilamino)etil)-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona

- 15 El Compuesto 60 se preparó a partir de 2-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo e hidrato de hidrazina de conformidad con el procedimiento similar a aquel para el Compuesto 1. ¹H NMR δ 9,92 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,13 (dd, 1H, J=8,4, 7,8 Hz), 4,20-4,22 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,51-2,54 (m, 2H), y 2,18 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 298.
- 20

Ejemplo 28: Síntesis del Compuesto 61

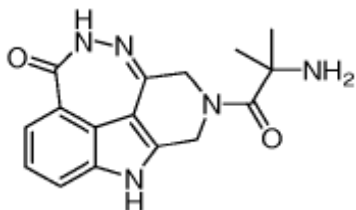
25 Compuesto 61: 2-(2-(Dimetilamino)etil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



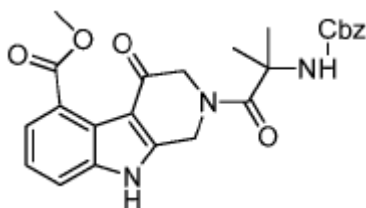
- 30 El Compuesto 61 se preparó a partir de 2-bromo-5-fluoro-3-aminobenzoato de metilo y 3,5-dioxopiperidin-1-carboxilato de bencilo de conformidad con los procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 60. ¹H NMR δ 10,1 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J=1,8, 10,2 Hz), 7,21 (dd, 1H, J=1,8, 10,2 Hz), 4,20-4,22 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,51-2,54 (m, 2H), y 2,19 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 316.

Ejemplo 29: Síntesis del Compuesto 62

35 Compuesto 62: 2-(2-amino-2-metilpropanoil)-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona

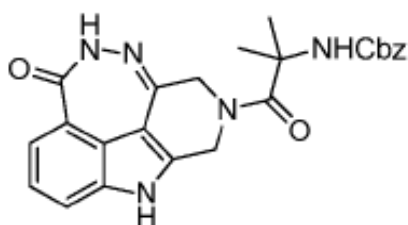


Etapa 1: 2-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpropanoil)-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo



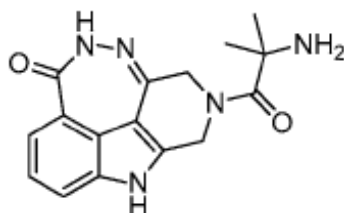
5 Una solución de HATU (86 mg) en DMF (2 ml) se agregó a una mezcla de 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo (36 mg), ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpropanoico (21 mg), diisopropiletamina (58) y DMF (8 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El DMF se evaporó para dar 2-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpropanoil)-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato de metilo el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: bencilo (2-metil-1-oxo-1-(8-oxo-8,9-dihidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-2(1H,3H,4H)-il)propan-2-il)carbamato



15 El producto objetivo se preparó a partir de 2-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpropanoil)-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-5-carboxilato e hidrato de hidrazina de conformidad con el procedimiento similar a aquel para el Compuesto 1. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,18-7,55 (m, 8H), 4,82-4,91 (m, 4H), 4,43-4,55 (m, 2H), 1,25 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 446.

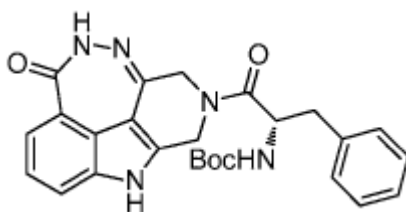
Etapa 3: 2-(2-amino-2-metilpropanoil)-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



25 El Compuesto 62 se preparó a partir de (2-metil-1-oxo-1-(8-oxo-8,9-dihidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-2(1H,3H,4H)-il)propan-2-il)carbamato de bencilo y Pd/C (10 %) de conformidad con el procedimiento similar a aquel para el Compuesto 42. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,8 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,43 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,13 (dd, 1H, J=8,0, 7,2 Hz), 5,29-5,31 (m, 2H), 4,69-4,75 (m, 2H), 1,26 (s, 6H). MS (ESI) m e [M+1]⁺ 312.

30 Ejemplo 30: Síntesis del Compuesto 63

Compuesto 63: (S)-terc-butilo (1-oxo-1-(8-oxo-8,9-dihidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-2(1H,3H,4)-il)-3-fenilpropan-2-il)carbamato



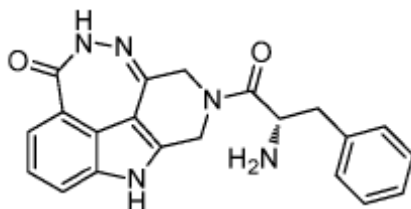
35 El Compuesto 63 se preparó a partir de 2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona y ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoico por el procedimiento similar a aquel para el Compuesto 62. ¹H

NMR (DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,05-7,47 (m, 7H), 4,96-5,02 (m, 1H), 4,25-4,81 (m, 4H), 2,62-2,88 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), y 1,16 (s, 3H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 474.

Ejemplo 31: Síntesis del Compuesto 64

5

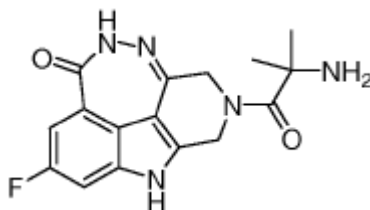
Compuesto 64: (S)-2-(2-amino-3-fenilpropanoil)-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



10 El Compuesto 64 se preparó a partir del Compuesto 63 con cloruro de hidrógeno de conformidad con el procedimiento similar a aquel para el Compuesto 62. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 6H), 4,93-4,96 (m, 3H), 4,18-4,25 (m, 2H), 4,00-4,03 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 1H), y 2,61-2,65 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 374.

15 Ejemplo 32: Síntesis del Compuesto 65

Compuesto 65: 2-(2-amino-2-metilpropanoil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-2,4,9,10-tetraazaciclohepta[def]fluoren-8(1H)-ona



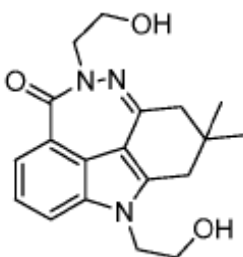
20 El Compuesto 65 se preparó a partir de 2-bromo-5-fluoro-3-aminobenzoato de metilo y 3,5-dioxopiperidin-1-carboxilato de bencilo de conformidad con los mismos procedimientos similares a aquellos para el Compuesto 62. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12,1 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, $J=1,8, 10,2$ Hz), 7,20 (dd, 1H, $J=1,8, 10,2$ Hz), 5,25 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), y 1,32 (s, 6H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 330.

25

Ejemplo 33: Síntesis del Compuesto 66

Compuesto 66: 5,10-Bis(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona

30



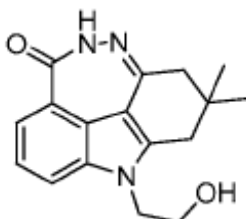
35 A una solución de 2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona (100 mg, 0,39 mmol) en DMF seco (8 ml) se agregó NaH (47 mg, 1,95 mmol) bajo baño helado. La reacción se agitó a 0 °C por 40 minutos. Se agregó 2-(2-Bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (194 mg, 1,17 mmol) a la mezcla a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Después, se agregó agua (100 ml) a la mezcla, se extrajo con DCM (50 ml X 3) y EA (50 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentró para proporcionar el producto crudo. Después el producto crudo se disolvió en MeOH (15 ml), se agregó a la solución p-TSA+H $_2$ O (100 mg, 0,52 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se agregó agua (150 ml) a la mezcla, se extrajo con EA (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó por Pre-TLC (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar 40 mg (30 %) de 5,10-bis(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO-

40

δ 7,57 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H, J=7,2, 8,4 Hz), 4,88 (t, 1H, J=5,4 Hz), 4,61 (t, 1H, J=6,0 Hz), 4,21 (t, 2H, J=5,4 Hz), 3,94 (t, 2H, J=6,6 Hz), 3,94 (t, 2H, J=6,6 Hz), 3,63-3,68 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), y 1,08 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 342,2.

5 Ejemplo 34: Síntesis del Compuesto 67

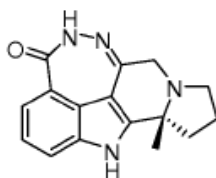
Compuesto 67: 10-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona



10 A una solución de 2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona (100 mg, 0,39 mmol) en DMF seco (8 ml) se agregó 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (194 mg, 1,17 mmol). Se agregó K₂CO₃ (215 mg, 1,6 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C por 11,5 horas. Después, se agregó agua (100 ml) a la mezcla, la cual después se extrajo con EA (50 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar aceite amarillo crudo. Después, se agregó MeOH (15 ml) al residuo, seguido por la adición de p-TSA•H₂O (100 mg, 0,52 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó agua (100 ml) a la mezcla, se extrajo con EA (50 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (elución con hexano/acetato de etilo) para dar 80 mg (69 % rendimiento) de 10-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-2,3,5,10-tetrahidro-[1,2]diazepino[3,4,5,6-def]carbazol-6(1H)-ona como un sólido amarillo. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,15 (dd, 1H, J=7,2, 8,4 Hz), 4,88 (t, 1H, J=5,4 Hz), 4,21 (t, 2H, J=5,4 Hz), 3,65-3,68 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), y 1,07 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 298,1.

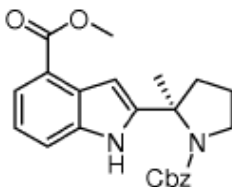
25 Ejemplo 35: Síntesis del Compuesto 68

Compuesto 68: (R)-10a-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5,6,7a,11-tetraazaciclohepta[def]ciclopenta[a]fluoren-4(5H)-ona



30

Etapa 1: 2-(1-(benciloxycarbonil)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo



35

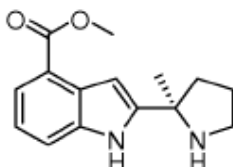
A una suspensión de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,72 g, 1,5 mmol) y CuI (0,29 g, 1,5 mmol) en 54 ml de tolueno se agregaron 3-amino-2-bromobenzoato de metilo (2,3 g, 10 mmol), 2-etinil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (3,0 g, 12 mmol), y TEA (7 ml, 50 mmol). La mezcla se agitó por 18 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento, se agregó agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla se filtró, y lo filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 2,31 g de 2-((2-amino-6-(metoxicarbonil)fenil)etinil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo.

40

45 A una solución sometida a reflujo de 2-((2-amino-6-(metoxicarbonil)fenil)etinil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (1,1 g, 2,8 mmol) y dibromoetano (5,21 g, 2,8 mmol) en etanol (20 ml) se agregó polvo de zinc (1,43 g, 22 mmol) en una porción. Después del reflujo por 8 h, la mezcla de reacción se filtró y lo filtrado se concentró a 3 ml, el

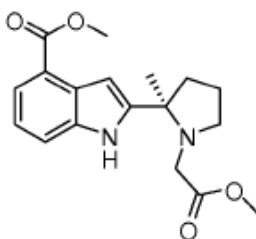
cual se vertió en agua (15 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EA (20 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar aceite marrón pálido, el cual se sometió a cromatografía sobre gel sílice, elución con hexano: acetato de etilo (5: 1) para dar el 2-(1-(benciloxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo y (307 mg, 0,78 mmol). ¹H NMR (CDCl₃-d) δ 10,3 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,29-7,35 (m, 5H), 7,16 (t, 1H, J=7,8 Hz), 6,96 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,56-3,59 (m, 2H), 2,83-2,85 (m, 1H), 2,03-2,07 (m, 2H), y 1,84-1,93 (m, 4H).MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 393,0.

Etapa 2: 2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo



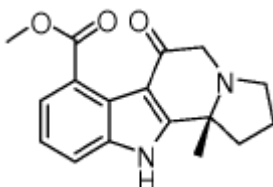
Una mezcla agitada de 2-(1-(benciloxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo (307 mg, 0,78 mol), metanol (10 ml), y 10 % de paladio en carbono (50 mg) se trató con un balón a presión de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se filtró a través de Celite y lo filtrado se concentró para dar 2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo (190 mg, 94 %). ¹H NMR (CDCl₃-d1) δ 10,9 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,24 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,14 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,23-2,26 (m, 3H), y 1,94 (s, 3H).MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 259,0.

Etapa 3: 2-(1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo

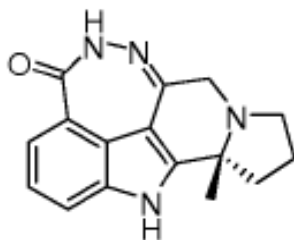


Se disolvió 2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo (190 mg, 0,74 mmol) en CH₃CN (25 ml) y metilbromoacetato (250 mg, 1,6 mmol). Después se agregó DIPEA (350 mg, 2,7mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml) y se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar 146 mg de 2-(1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo. ¹H NMR (CDCl₃-d) δ 7,85 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,13-7,29 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 4H), y 1,94 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 331,0.

Etapa 4: (R)-metilo 11b-metil-6-oxo-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol-7-carboxilato



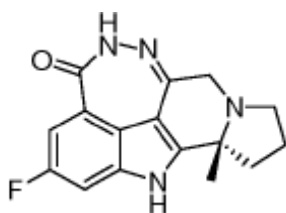
En un matraz de 25 ml, 2-(1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo (146 mg, 0,44 mmol) se trató con MeSO₃H anhidro (10 ml). El matraz se equipó con un condensador a reflujo y se calentó a 60 °C por 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un baño helado y se diluyó con agua destilada (2,0 ml). El pH de la solución se incrementó a pH~10 por la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla de reacción después se extrajo con EtOAc (3x20 ml), y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (1x20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (20 a 60 % EtOAc/hexanos) para dar 11b -metil-6-oxo-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol-7-carboxilato de (R)-metilo (58 mg 44 %).MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 299,0.

Etapa 5: (R)-10a-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5,6,7a,11-tetraazaciclohepta[def]ciclopenta[a]fluoren-4(5H)-ona

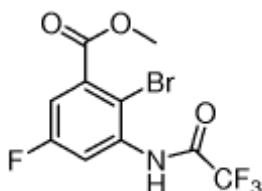
- 5 Una solución del compuesto 11b-metil-6-oxo-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol-7-carboxilato de (R)-metilo (58 mg, 0,19 mmol), ácido acético (0,4 ml), e hidrato de hidrazina (0,2 ml) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo. Después de 7 h, la reacción se enfrió y se agregó agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla se filtró, se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó por Pre-TLC usando CH₂Cl₂ como eluyente para dar 40 mg de (R)-10a-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5,6,7a,11-tetraazaciclohepta[def]ciclopenta[a]fluoren-4(5H)-ona. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,12 (t, 1H, J=7,8 Hz), 3,24-3,26 (m, 1H), 2,91 (d, 1H, J=18,4 Hz), 2,37-2,38 (m, 1H), 2,30-2,32 (m, 1H), 2,20-2,21 (m, 1H), 1,95-1,96 (m, 1H), 1,41-1,43 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), y 1,18-1,19 (m 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 281,0.

15 Ejemplo 36: Síntesis del Compuesto 69

Compuesto 69: (R)-2-fluoro-10a-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5,6,7a,11-tetraazaciclohepta[def]ciclopenta[a]fluoren-4(5H)-ona



20

Etapa 1: 2-bromo-5-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de metilo

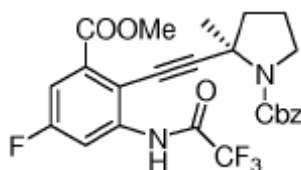
25

- A una solución de 3-amino-2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (25,0 g, 100 mmol) y K₂CO₃ (42,0 g, 302 mmol) en DCM (250 ml) se agregaron anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (249,0 g, 1,197mol) a 5 -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con H₂O (200mLx2) y NaHCO₃ acuoso saturado (200mLx2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para dar 34,0 g (98 %) de 2-bromo-5-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de metilo como sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃-d₁) δ 8,87 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J=6,4 Hz), 7,43 (d, 1H, J=5,2 Hz), 3,98 (s, 3H).

30

Etapa 2: 2-((4-fluoro-2-(metoxicarbonil)-6-(2,2,2trifluoroacetamido)fenil)etnil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo

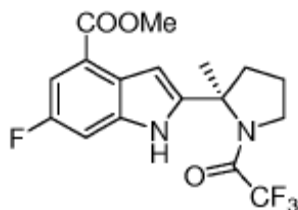
35



Una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de metilo (27,52 g, 80 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (2,8 g, 4 mmol), 2-etnil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (19,44 g, 80 mmol), yoduro de

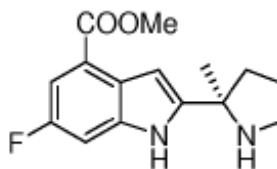
cobre(I) (764 mg, 4 mmol) y tetrametilguanidina (27,6 g, 240 mmol) en DMF (200 ml) se calentó a 80 °C con sistema de protección de nitrógeno por 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EA (3x200 ml) y agua (800 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2x200 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo restante se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con gradiente 0-30 % de EtOAc en hexano para dar el producto 2-((4-fluoro-2-(metoxicarbonil)-6-(2,2,2trifluoroacetamido)fenil)etnil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (21 g, 53 %) como sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 7,64-7,77 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,19-7,31 (m, 1H), 5,04-5,12 (m, 2H), 3,85(s, 3H), 3,44-3,47 (m, 2H), 2,0-2,29 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), y 1,69 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 507,0.

10 Etapas 3: 6-fluoro-2-(2-metil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo



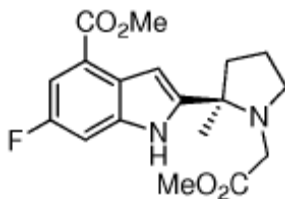
15 A una solución de 2-((4-fluoro-2-(metoxicarbonil)-6-(2,2,2trifluoroacetamido)fenil)etnil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (5,0 g, 10 mmol) en tolueno se agregó bromuro de zinc(II) (11,25 g, 50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C con sistema de protección de nitrógeno por 15 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se trató con DCM (500 ml) y agua (800 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2x200 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo restante se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con gradiente 0-50 % de EtOAc en hexano para dar el producto de 6-fluoro-2-(2-metil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo (1,9 g, 51 %) como un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃-d₁) δ 9,97 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J=10,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J=9,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J=1,2 Hz), 3,98 (s, 3H), 3,86-3,88 (m, 2H), 2,91-2,96 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,12-2,16 (m, 2H), y 1,99 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 507,0.

25 Etapas 4: 6-fluoro-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo



30 A una solución de 6-fluoro-2-(2-metil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo (1,0 g, 1,9 mmol) en MeOH se agregó NaBH₄ (706 mg, 11,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 4 horas con sistema de protección de nitrógeno. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (200 ml), el cual se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el producto deseado como aceite amarillo. 6-fluoro-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo (727 mg, 98 %). ¹H NMR (CD₃OD-d₁) δ 7,50 (dd, 1H, J=10,2, 2,4 Hz), 7,32 (d, 1H, J=9,0, 2,4 Hz), 6,93 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,27-2,32 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 3H), y 1,60 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 276,0.

40 Etapas 5: 6-fluoro-2-(1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-Metilo

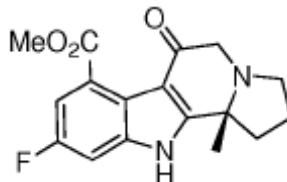


45 A una mezcla agitada de 6-fluoro-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo (1,0, 1,27 mol), CH₃CN (50 ml) y metilbromoacetato (0,58 g, 3,82mmol) se agregó DIPEA (0,82 g, 6,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml) y se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar 0,85 g de 6-fluoro-2-(1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo. ¹H NMR (CD₃OD-d₄) δ 7,47

(dd, 1H, J=2,4, 12,0 Hz), 7,27 (dd, 1H, J=2,4, 9,0 Hz), 6,89 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,66-3,68 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,16-3,17 (m, 2H), 2,72-2,75 (m, 1H), 1,88-2,02 (m, 4H), y 1,44 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 349,0.

Etapa 6: 9-fluoro-11b-metil-6-oxo-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol-7-carboxilato de (R)-metilo

5



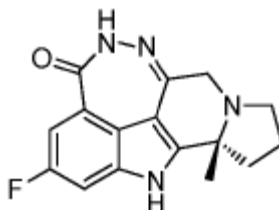
10

En un matraz de 25 ml, 6-fluoro-2-(1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-indol-4-carboxilato de (R)-metilo (100 mg) se trató con MeSO₃H anhidro (6 ml). El matraz se equipó con un condensador a reflujo y se calentó a 60 °C por 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un baño helado y se diluyó con agua destilada (6,0 ml). El pH de la solución se incrementó a pH~10 por la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla de reacción después se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (1x5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por Pre-TLC para dar 9-fluoro-11b-metil-6-oxo-2,3, 5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol-7-carboxilato de (R)-metilo (30 mg). ¹H NMR (CDCl₃-d) δ 7,14-7,224 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,81-3,84 (m, 1H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,22-3,24 (m, 1H), 2,92-2,94 (m, 1H), 2,39-2,40 (m, 1H), 2,16-2,17 (m, 1H), 1,93-1,94 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), y 1,56-1,57 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 317,0.

15

Etapa 7: (R)-2-fluoro-10a-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5,6,7a,11-tetraazaciclohepta[def]ciclopenta[a]fluoreno-4(5H)-ona

20



25

Una solución del compuesto 9-fluoro-11b-metil-6-oxo-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol-7-carboxilato de (R)-metilo (90 mg), ácido acético (0,54 g), e hidrato de hidrazina (0,28 g) en metanol (30 ml) se calentó a reflujo. Después de 5 h, la reacción se enfrió y se agregó agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla se filtró, y lo filtrado se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó por Pre-TLC usando CH₂Cl₂ como eluyente para dar 80 mg de (R)-2-fluoro-10a-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5,6,7a,11-tetraazaciclohepta[def]ciclopenta[a]fluoreno-4(5H)-ona. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J=9,6 Hz), 7,20 (d, 1H, J=10,2 Hz), 3,76 (d, 1H, J=16,4 Hz), 3,34 (d, 1H, J=16,4 Hz), 2,99-3,02 (m, 1H), 2,54-2,58 (m, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 1,73-1,75 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), y 1,43-1,45(m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 299.

30

Actividad Biológica

35 Ensayo Enzimático de PARP-1

Se condujo un ensayo enzimático de PARP-1 usando un método modificado a partir del Kit de Ensayo de Inhibición de PARP Homogéneo HT F (Trevigen). 8,8 nM de PARP-1 se pre-incubaron con diferentes concentraciones de compuestos en un amortiguador que contiene 100 mM de Tris-HCl pH 8,0, 100 mM de NaCl, 20 mM de MgCl₂, y 1 % de DMSO por 30 min a TA. La reacción de auto-PARilación se inició por la adición de 500 nM de NAD y 20 ng/ul de ADN activado (Sigma) e incubó a TA por 40 min. El NAD restante se detectó por incubación con solución de ensayo cíclica que contiene 1 % de etanol, 0,30 U/ml de alcohol deshidrogenasa, 25 uM de resazurina, y 0,25 U/ml de diaforasa por 50 min a TA. La concentración de NAD es proporcional a la señal de fluorescencia a Ex540nm/Em 590nm. Las IC₅₀ se calcularon con base en la actividad enzimática residual (la velocidad de disminución de NAD) en la presencia de concentraciones incrementadas de compuestos.

45

Ensayo enzimático de PARP-2 y PARP-3

Los ensayos enzimáticos PARP-2 y PARP-3 se condujeron usando el Kit de Ensayo Quimioluminiscente PARP-3/PARP-3 comercial (BPS Biosciences) y los protocolos con los kits. Brevemente, las histonas se recubrieron en una primera placa de alta unión, e incubaron con PARP-2 o PARP-3, y concentraciones incrementadas de compuestos por 0,5 h. Después, se agregaron ADN biotinilado y ADN activado a las cavidades. El producto de PARilación biotinilado se midió por adición de sustratos de HRP y HRP-estreptavidina los cuales producen quimioluminiscencia.

50

Las IC₅₀ se calcularon con base en la actividad enzimática residual en la presencia de concentraciones incrementadas de compuestos.

Ensayo enzimático de Tancirasa-2

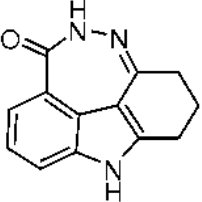
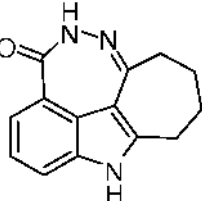
5 Se condujo el ensayo enzimático de Tancirasa-2 usando el Kit de Ensayo Quimioluminiscente de Tancirasa-2 comercial (BPS Biosciences) y el protocolo del kit. La tancirasa-2 condensada a GST (proteína recombinante expresada y purificada de Baculovirus) se recubrió en una primera placa precubierta con GSH, e incubó con concentraciones incrementadas de los compuestos por 0,5 h. Después, se agregó NAD biotinilado a las cavidades. 10 El producto de auto-PARilación biotinilado se midió agregando sustratos de HRP y HRP-estreptavidina los cuales producen quimioluminiscencia. Las IC₅₀ se calcularon con base en la actividad enzimática residual en la presencia de concentraciones incrementadas de compuestos.

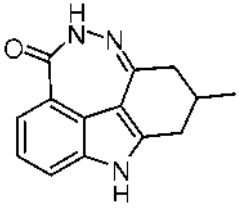
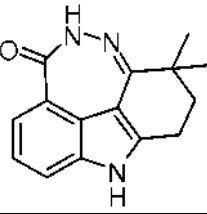
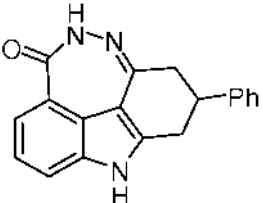
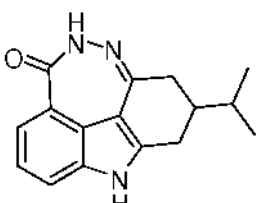
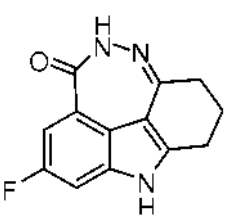
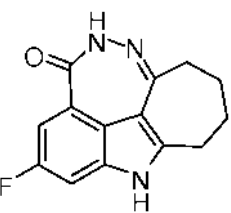
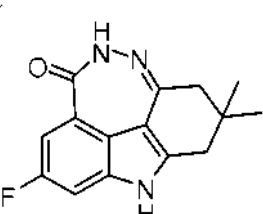
Ensayo de PARilación

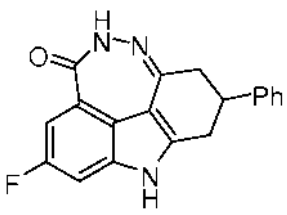
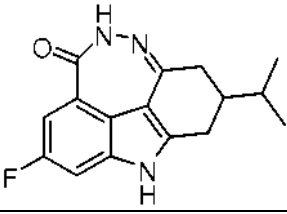
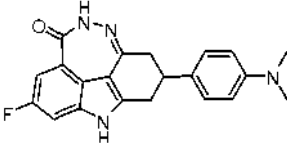
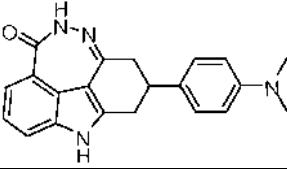
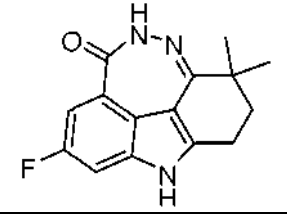
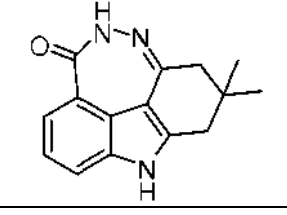
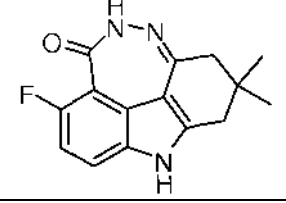
15 Se sembraron células HeLa en una placa de 96 cavidades con un fondo transparente y pared oscura a una concentración inicial de 5000células/cavidad en medio de cultivo (100 de DMEM que contiene 10 % de FBS, 0,1 mg/mL de penicilina-estreptomina, y 2 mL-glutamina). Las placas se incubaron por 4 h a 37°C. Bajo una atmósfera de CO₂ al 5 %, y después los compuestos se agregaron con diluciones seriales durante ocho puntos 20 sobre un intervalo de concentración final de 0,01 nM-10 µM en 0,1 % de DMSO/medio de cultivo. La placa después se incubó por 18 h a 37 °C en 5 %de CO₂. Después se provocó daño al ADN por adición de 60 µl de solución de H₂O₂ en PBS (concentración final 200 µM). Como un control negativo, se usaron las células no tratadas con H₂O₂. La placa se mantuvo a 37 °C por 5 min. Después el medio se removió suavemente por inversión de placa y las células se fijaron por la adición de MeOH enfriado en hielo (100 µL/cavidad) y se mantuvieron a -20 °C por 20 min. 25 Después de la remoción del fijativo por inversión de placa y lavado 10 veces con PBS (120 µl), el amortiguador de detección (50 µl/cavidad, que contiene PBS, Tween (0,1 %), y BSA (1 mg/mL)) junto con el mAb de PAR primario (Alexis ALX-804-220, 1:2000), se agregaron el anticuerpo Alexa Fluor 488 de anti-ratón secundario (MolecularProbes A1 1029, 1:2000), y DAPI de tinte nuclear (Molecular Probes D3571, 150 nM). Después de la incubación durante la noche a 4 °C en la oscuridad, remoción de la solución y lavado 6 veces con PBS (120 µl), la placa se leyó en un Barrido de Arreglo VTI (ThermoFisher). El monitoreo por polímero PAR fue por detección de Alexa488 a XF100_485_20, tiempo de exposición de 0,05 s, y la identificación de los núcleos fue por rastreo de DAPI con XF100_386_23, tiempo de exposición de 0,01 s. La media de la intensidad total de las células se calculó midiendo el promedio de la intensidad total de los núcleos sobre el número total de los núcleos etiquetados con DAPI. La EC₅₀ se determinó con base en la actividad enzimática residual en la presencia de concentración 35 incrementada de PARPi.

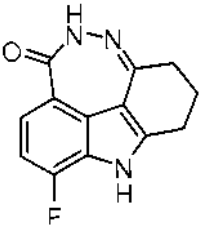
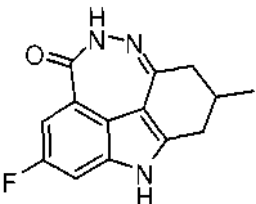
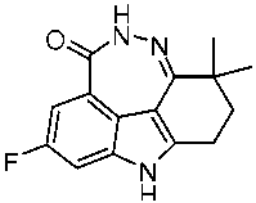
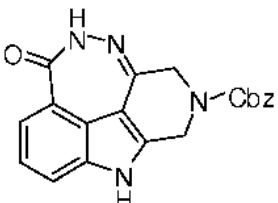
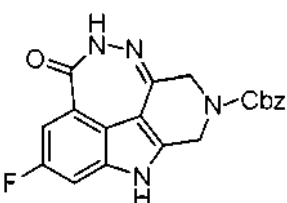
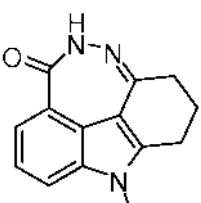
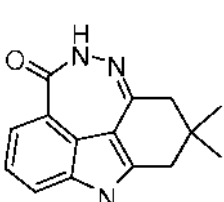
Los compuestos 1-69 como se describen en la presente se probaron y se encontró que inhiben la PARP, tal como PARP-1, PARP-2, PARP-3, y Tancirasa-2, con valores IC₅₀ que varían desde subnanomolar hasta 10 micromolar.

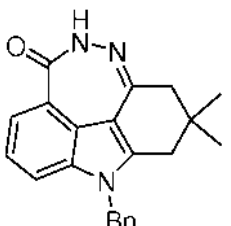
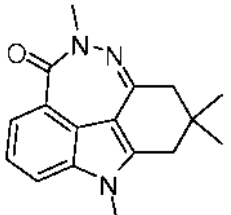
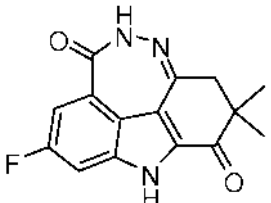
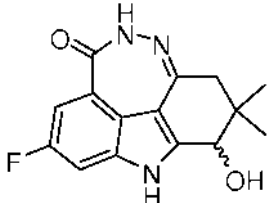
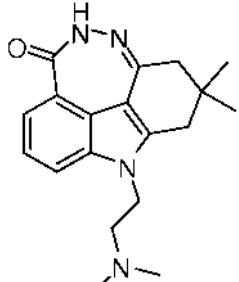
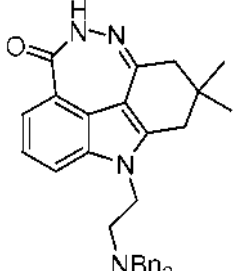
40 IC₅₀ y EC₅₀ (nM)

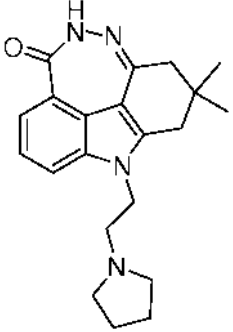
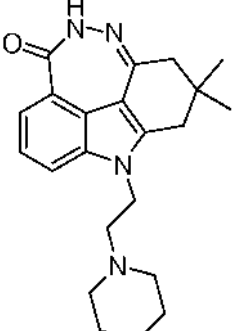
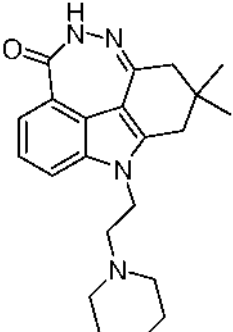
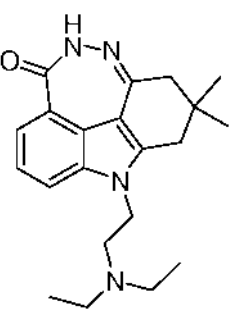
Compuesto	IC ₅₀ PARP-1	IC ₅₀ PARP-2	IC ₅₀ PARP-3	IC ₅₀ Tanquirasa-2	EC ₅₀ PARilación PARP
1 	10	1,9	199	140	3,6
2 	6,7	1,1		154	3,1

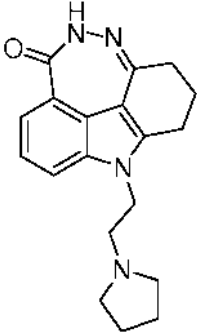
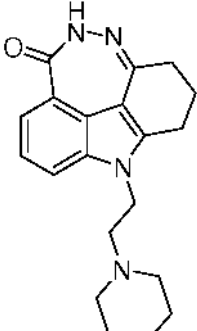
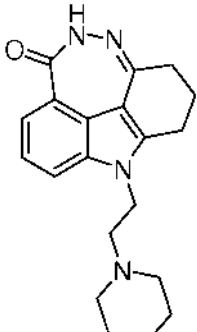
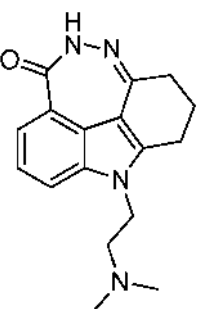
3		7,6	1,7		143	4,6
4		18,6			1050	46,7
5		6,3	1,6		164	10,1
6		6	1,1		80	3,9
7		6	0,8		102	5,5
8		6,5				3,5
9		5,2		136	203	1,7

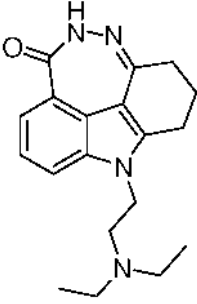
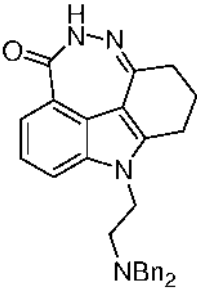
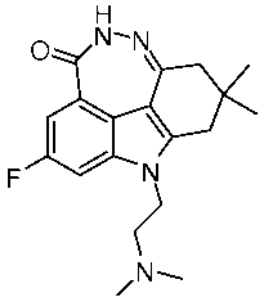
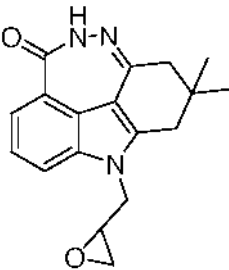
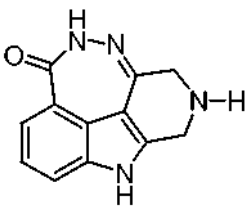
10		5,8				12,4
11		3,3			29	2,4
12		25,6				26,6
13		19,8				77,6
14		5,2	0,7			
15		6,3	0,6		832	2,9
16		9,1	0,7			4,8

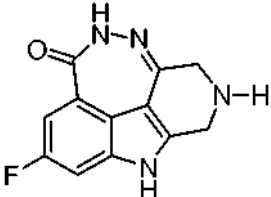
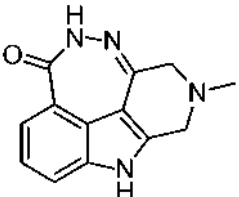
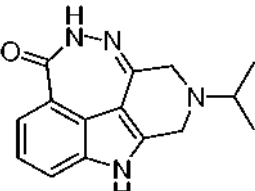
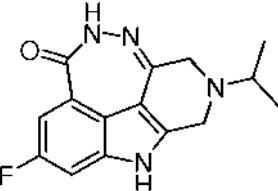
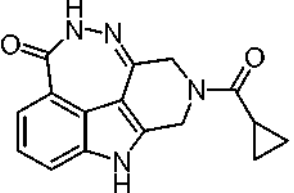
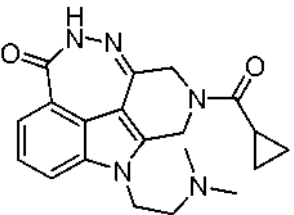
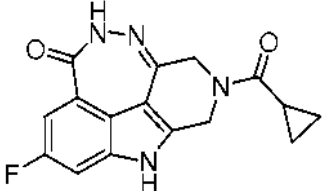
17		24			15
18		6,0			
19		5,2	0,7		
20		8,9	0,5		7,3
21		7,0	0,3		14
22		15,8			75
23		15,2			207

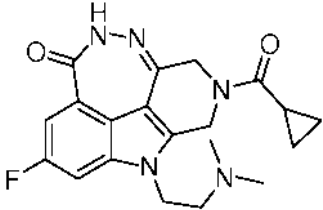
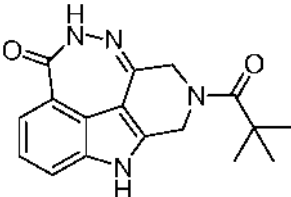
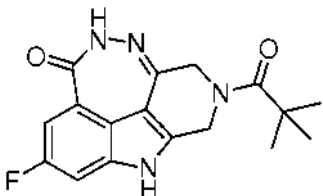
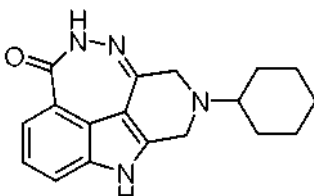
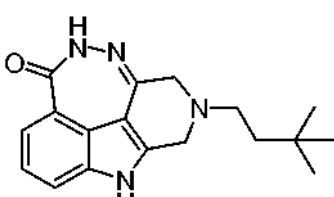
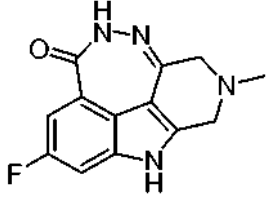
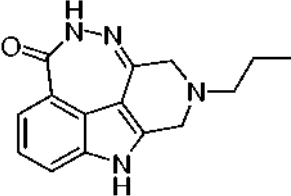
<p>24</p> 	<p>>1000</p>				
<p>25</p> 	<p>>1000</p>				<p>>1000</p>
<p>26</p> 	<p>11,4</p>	<p>0,9</p>			<p>4,5</p>
<p>27</p> 	<p>11</p>				<p>4,4</p>
<p>28</p> 	<p>5,5</p>			<p>1300</p>	<p>4,9</p>
<p>29</p> 	<p>>1000</p>				<p>630</p>

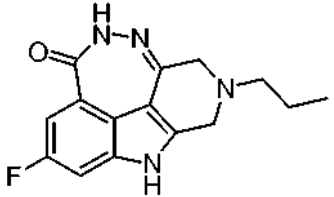
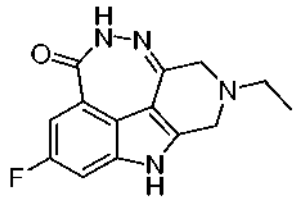
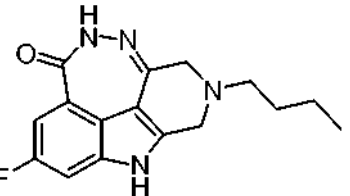
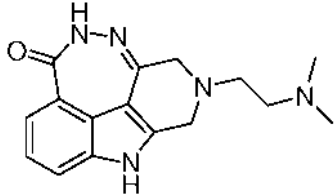
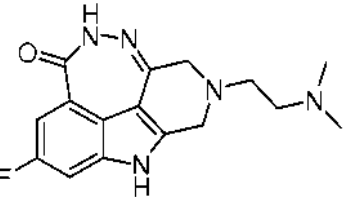
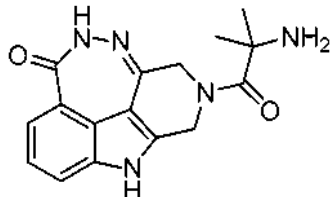
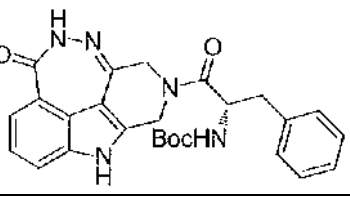
30 	6,6			1500	8,1
31 	2,9	0,2	>20000	700	3,2
32 	190				1590
33 	3,3	0,3	11000	2400	12

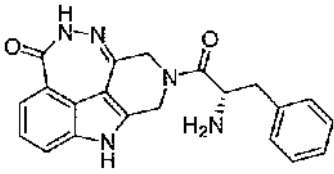
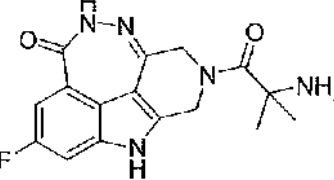
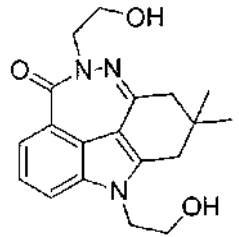
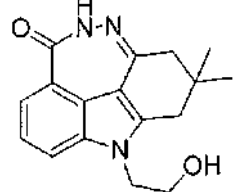
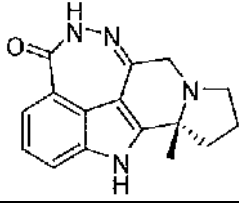
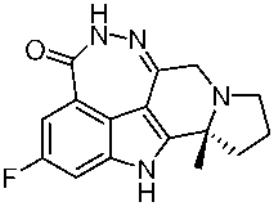
34 	11			150	33
35 	10			130	23
36 	350				1510
37 	15				22

<p>38</p> 	<p>16</p>				<p>30</p>
<p>39</p> 	<p>800</p>				<p>2010</p>
<p>40</p> 	<p>6,5</p>			<p>480</p>	<p>2,4</p>
<p>41</p> 	<p>27</p>	<p>21</p>	<p>1000</p>		<p>2,3</p>
<p>42</p> 	<p>16</p>				<p>6,9</p>

43		8,5				8,0
44		16				24
45		7,1	0,8	760	1200	3,8
46		5,1				1,4
47		3,3	0,3	180		6,9
48		11				6,0
49		2,3				1,4

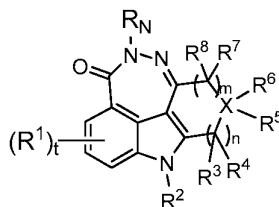
50		18			21
51		11	1,3	660	9,6
52		7,3			13,5
53		9,2			20
54		14			23
55		5,7			4,3
56		8,3			6,4

<p>57</p> 	4,5				3,4
<p>58</p> 	4,8				1,5
<p>59</p> 	3,8				2,0
<p>60</p> 	27				68,5
<p>61</p> 	38				42
<p>62</p> 	7,2(2,6)	1,0	18	3800	4,0
<p>63</p> 	100				235

64		33				48
65		12				2,9
66		1900				
67		23				247
68		1,1	0,4		1220	0,6
69		0,9	0,5	185	766	0,6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de un compuesto de Fórmula (I):



I

o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_N se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

X se selecciona a partir del grupo que consiste de C, N, O y S;

m y n , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno un número entero de 0, 1, 2 o 3;

t es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

R^1 , en cada caso, está independientemente seleccionado a partir de halógeno, CN, NO_2 , OR^9 , NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , $NR^9SO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $COOR^9$, SO_2R^9 , alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, COR^9 , $CONR^9R^{10}$, CO_2R^9 , SO_2R^9 , alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, están cada uno seleccionado independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, oxo, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-SO_2R^9$, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquinilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ,

o (R^3 y R^4) y/o (R^4 y R^5) y/o (R^5 y R^6) y/o (R^6 y R^7) y/o (R^7 y R^8), junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-SO$ - o $-SO_2$ - y tal anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} , siempre que

cuando X es O, R^5 y R^6 están ausentes,

cuando X es N, R^6 está ausente,

cuando X es S, R^5 y R^6 están ausentes, o al menos uno de R^5 y R^6 es oxo,

cuando uno de R^3 y R^4 es oxo, el otro está ausente,

cuando uno de R^7 y R^8 es oxo, el otro está ausente, y

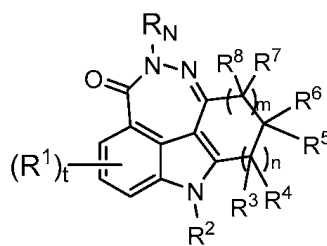
cuando X es C y uno de R^5 y R^6 es oxo, el otro está ausente;

R^9 , R^{10} y R^{11} , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, están cada uno seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

R^{12} se selecciona a partir de CN, halógeno, haloalquilo, NO_2 , $-NR'R''$, $-OR'$, oxo, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR'CONR''R'''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2R'$, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde R' , R'' y R''' están seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, arilalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, o (R' y R'') y/o (R'' y R''') junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-SO$ - y $-SO_2$ -.

R^{13} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona a partir de un compuesto de Fórmula (II):



II

o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

5 R_N se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

m y n , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno un número entero de 0, 1, 2 o 3;

10 t es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

R^1 , en cada caso, es independientemente seleccionado a partir de halógeno, CN, NO_2 , OR^9 , NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , $NR^9SO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $COOR^9$, SO_2R^9 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

15 R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, COR^9 , $CONR^9R^{10}$, CO_2R^9 , SO_2R^9 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

20 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, oxo, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-SO_2R^9$, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquinilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} o (R^3 y R^4) y/o (R^4 y R^5) y/o (R^5 y R^6) y/o (R^6 y R^7) y/o (R^7 and R^8), junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-SO$ - y $-SO_2$ -, y dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} , siempre que

cuando uno de R^3 y R^4 es oxo, el otro está ausente,

cuando uno de R^7 y R^8 es oxo, el otro está ausente, y

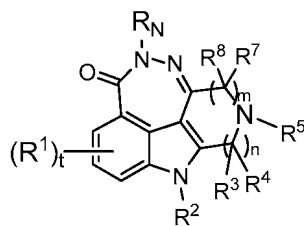
30 cuando uno de R^5 y R^6 es oxo, el otro está ausente;

35 R^9 , R^{10} y R^{11} , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

40 R^{12} se selecciona a partir de CN, halógeno, haloalquilo, NO_2 , $-NR'R''$, $-OR'$, oxo, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR'CONR''R'''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2R'$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde R' , R'' y R''' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo o (R' y R'') y/o (R'' y R''') junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-SO$ - o $-SO_2$ -.

R^{13} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

45 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona a partir de un compuesto de Fórmula (III):



III

o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

5 R_N se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

10 m y n , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno un número entero de 0, 1, 2 o 3; t es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

R^1 , en cada caso, es independientemente seleccionado a partir de halógeno, CN, NO_2 , OR^9 , NR^9R^{10} , NR^9COR^{10} , $NR^9SO_2R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, $COOR^9$, SO_2R^9 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

15 R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, COR^9 , $CONR^9R^{10}$, CO_2R^9 , SO_2R^9 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

20 R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y R^8 , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, oxo, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^n$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-SO_2R^9$, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alquinilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} o (R^3 y R^4), y/o (R^4 y R^5) y/o (R^5 y R^7) y/o (R^7 y R^8), junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, y $-SO_2-$, y dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} , siempre que

30 cuando uno de R^3 y R^4 es oxo, el otro está ausente, y cuando uno de R^7 y R^8 es oxo, el otro está ausente;

35 R^9 , R^{10} y R^{11} , los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente R^{12} ;

40 R^{12} se selecciona a partir de CN, halógeno, haloalquilo, NO_2 , $-NR'R''$, $-OR'$, oxo, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR'CONR''R'''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2R'$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde R' , R'' , y R''' son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo o (R' y R'') y/o (R'' y R''') junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente o completamente insaturado de 3 a 8 elementos que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de $-NR^{13}$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$; y

R^{13} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

45 4. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 3, en donde n y m son ambos un número entero de 1.

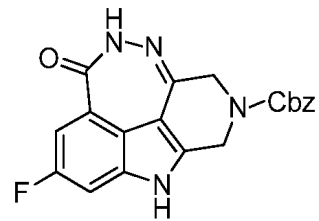
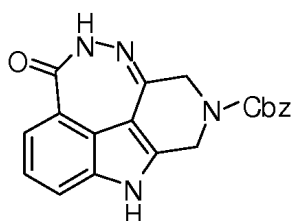
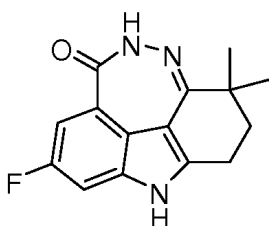
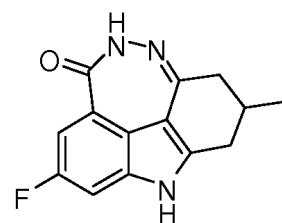
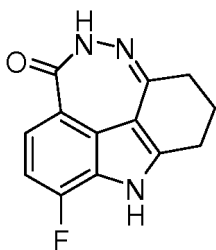
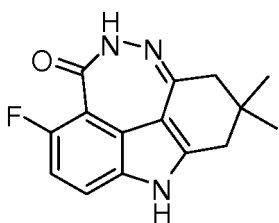
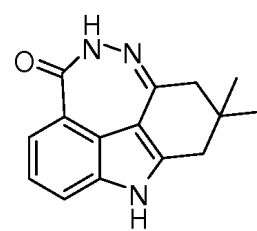
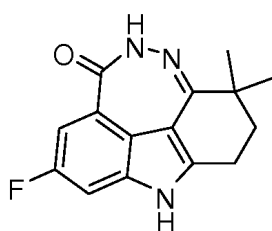
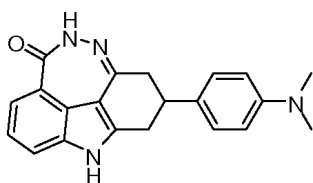
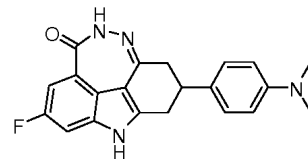
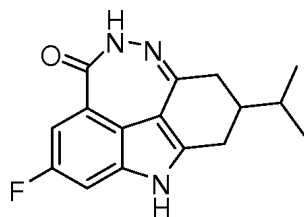
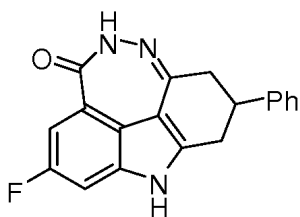
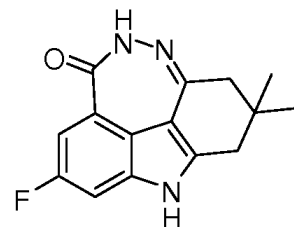
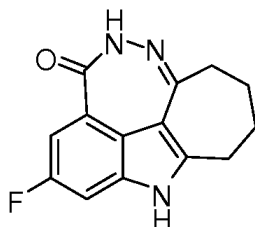
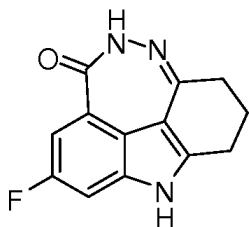
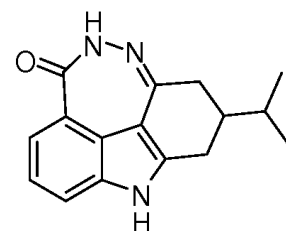
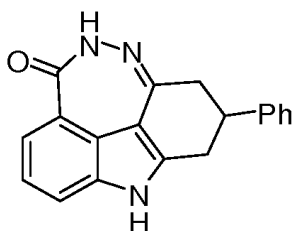
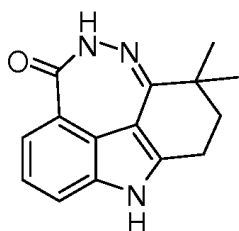
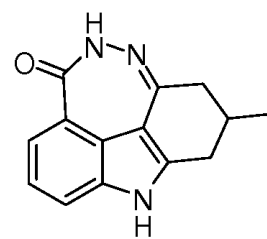
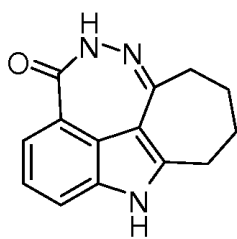
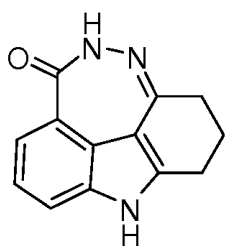
5. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 3, en donde t es 1 y R^1 es halógeno o alquilo.

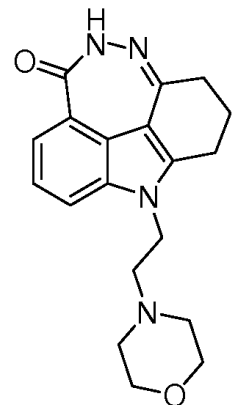
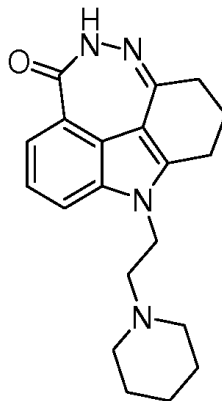
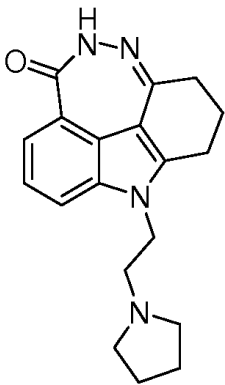
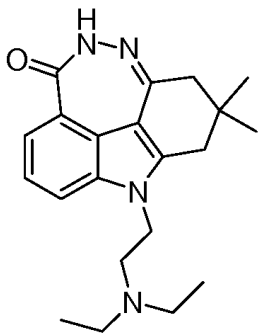
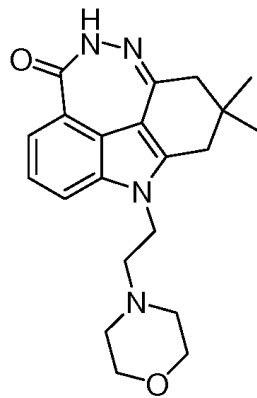
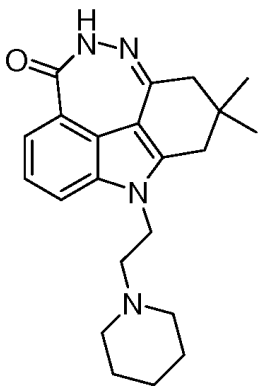
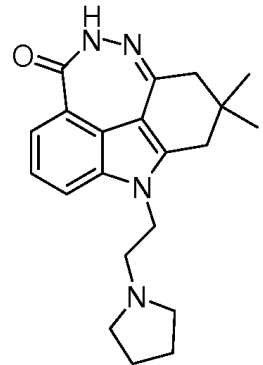
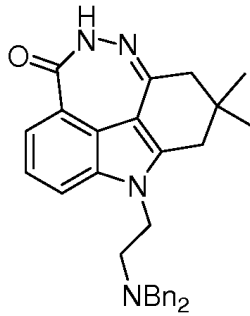
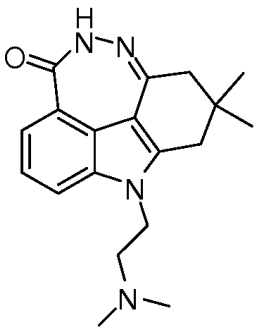
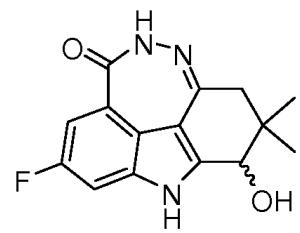
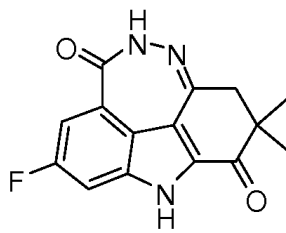
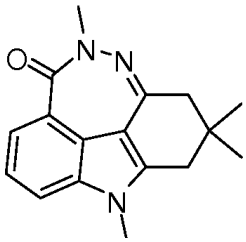
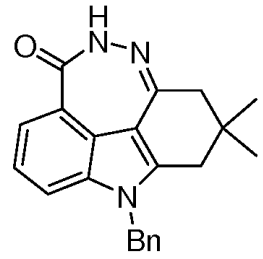
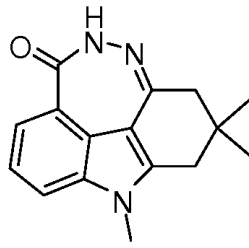
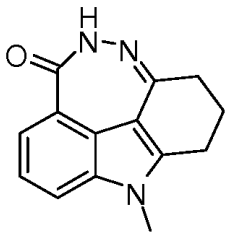
6. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 3, en donde R^2 es hidrógeno.

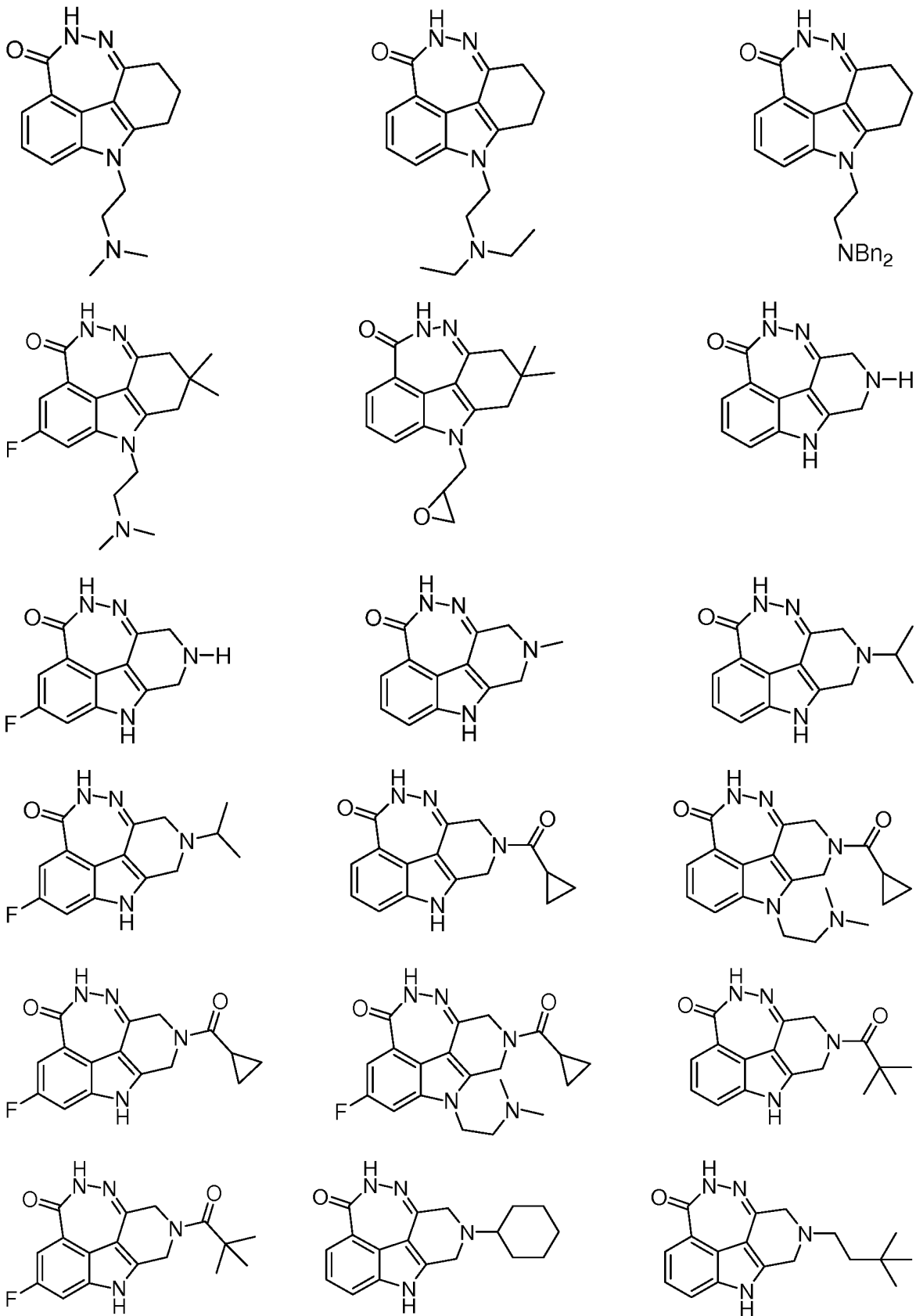
50 7. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 3, en donde R^4 y R^5 , junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, forman un anillo de 5 miembros saturado que tiene un heteroátomo de nitrógeno.

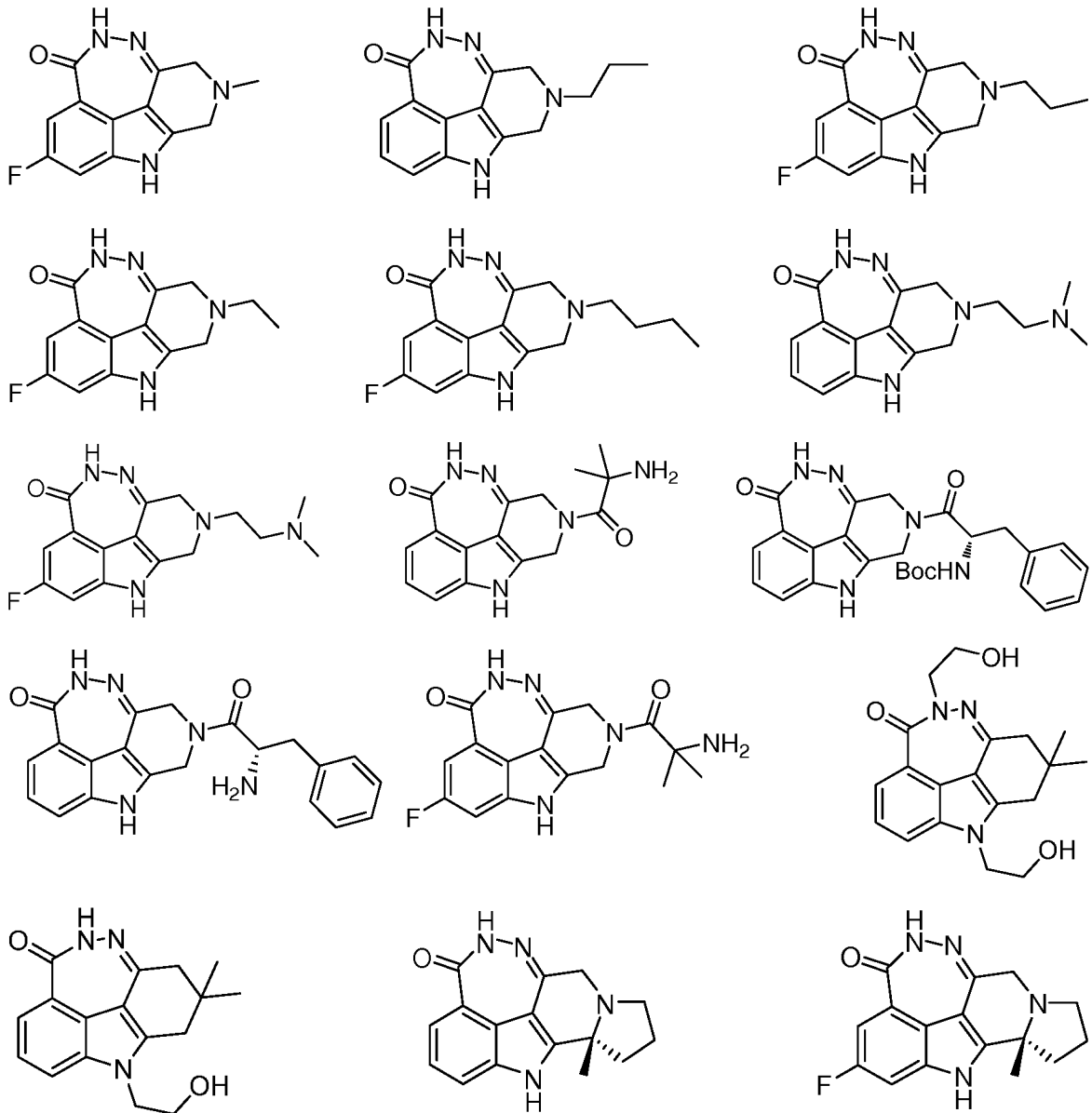
8. Un compuesto de conformidad con cualquier reivindicación anterior que es seleccionado de los siguientes compuestos:

55







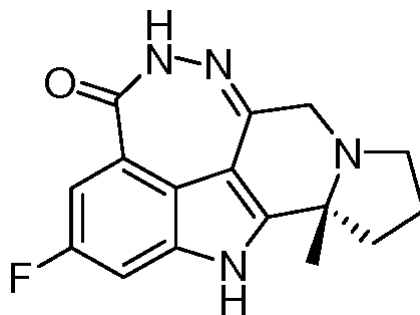


5

10

o un estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto de conformidad con cualquier reivindicación anterior que es



15

o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer sensible a la inhibición de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

5

12. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de al menos una enfermedad sensible a la inhibición de Poli(ADP-ribosa)polimerasa.