

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 349**

51 Int. Cl.:

C07D 215/227	(2006.01) A61P 1/04	(2006.01)
C07D 241/44	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01) A61P 21/00	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	
C07D 407/06	(2006.01)	
C07D 407/12	(2006.01)	
A61K 31/4704	(2006.01)	
A61K 31/498	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2004 PCT/EP2004/013163**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2005 WO05054201**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2004 E 04819601 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 1687277**

54 Título: **2-Quinolinonas y 2-quinoxalinonas sustituidas con 6-alquenilo y 6-fenilalquilo como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa**

30 Prioridad:

20.11.2003 WO PCT/EP03/13028
05.12.2003 EP 03078860

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 670 349 T3

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

DESCRIPCIÓN

2-Quinolinonas y 2-quinoxalinonas sustituidas con 6-alquenilo y 6-fenilalquilo como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a inhibidores de PARP y proporciona compuestos y composiciones que contienen los compuestos divulgados. Por otra parte, la presente invención proporciona los inhibidores de PARP divulgados, por ejemplo, como un medicamento.

Antecedentes de la invención

- 10 La enzima nuclear poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP que consiste en PARP-1 y varias nuevas enzimas poli(ADP-ribosilantes) recientemente identificadas. PARP también se denomina poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa) polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa) sintetasa).

- 15 PARP-1 es una importante proteína nuclear de 116 kDa que consiste en tres dominios: el dominio de unión a ADN N-terminal que contiene dos dedos de cinc, el dominio de automodificación y el dominio catalítico C-terminal. Está presente en casi todas las eucariotas. La enzima sintetiza poli(ADP-ribosa), un polímero ramificado que puede consistir en más de 200 unidades de ADP-ribosa. Los aceptores proteínicos de poli(ADP-ribosa) están directamente o indirectamente implicados en el mantenimiento de la integridad del ADN. Incluyen histonas, topoisomerasas, ADN y ARN polimerasas, ADN ligasas, y endonucleasas dependientes de Ca^{2+} y Mg^{2+} . La proteína PARP se expresa en un alto nivel en muchos tejidos, lo más notablemente en el sistema inmunitario, el corazón, el cerebro y las células de la línea germinal. Bajo condiciones fisiológicas, hay una actividad mínima de PARP. Sin embargo, el daño al ADN provoca una activación inmediata de PARP en hasta 500 veces.

- 25 Entre las muchas funciones atribuidas a PARP, y especialmente PARP-1, está su importante papel en facilitar la reparación de ADN mediante ribosilación de ADP y por lo tanto coordinar un número de proteínas reparadoras de ADN. Como resultado de la activación de PARP, los niveles de NAD^+ disminuyen significativamente. La activación intensiva de PARP conduce a un agotamiento fuerte de NAD^+ en células que sufren daño masivo de ADN. La corta semivida de la poli(ADP-ribosa) da como resultado una rápida velocidad de recambio. Una vez que se forma la poli(ADP-ribosa), es degradada rápidamente por la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARG) constitutivamente activa, junto con fosfodiesterasa y (ADP-ribosa) proteína liasa. PARP y PARG forman un ciclo que convierte una gran cantidad de NAD^+ en ADP-ribosa. En menos de una hora, la sobreestimulación de PARP puede provocar una caída de NAD^+ y ATP hasta menos de 20% del nivel normal. Esta situación es especialmente perjudicial durante la isquemia cuando la privación de oxígeno ya ha comprometido drásticamente el gasto energético celular. Se supone que la posterior producción de radicales libres durante la reperfusión es una causa importante de daño tisular. Parte de la caída de ATP, que es típica en muchos órganos durante la isquemia y la reperfusión, podría estar ligada a un agotamiento de NAD^+ debido al recambio de poli(ADP-ribosa). Así, se espera que la inhibición de PARP o PARG conserve el nivel energético celular potenciado de ese modo la supervivencia de tejidos isquémicos después de una lesión.

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

- 45 PARP es activada por fragmentos de ADN dañados y, una vez activada, cataliza la unión de hasta 100 unidades de ADP-ribosa a una variedad de proteínas nucleares, incluyendo histonas y la propia PARP. Durante los principales estreses celulares la activación intensiva de PARP puede conducir rápidamente a daño o muerte celular a través del agotamiento de almacenes energéticos. Como se consumen cuatro moléculas de ATP por cada molécula de NAD^+ regenerada, el NAD^+ se agota por la activación masiva de PARP, en los esfuerzos por resintetizar NAD^+ , también se puede agotar el ATP.

- 55 Se ha presentado que la activación de PARP representa un papel clave en la neurotoxicidad inducida tanto por NMDA como por NO. Esto se ha demostrado en cultivos corticales y en rodajas de hipocampo en los que la prevención de la toxicidad está directamente correlacionada con la potencia de inhibición PARP. Este papel potencial de los inhibidores de PARP en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y traumatismo craneal ha sido así reconocidos aunque el mecanismo exacto de acción aún no se haya elucidado.

- 60 De forma similar, se ha demostrado que inyecciones simples de inhibidores de PARP han reducido el tamaño del infarto provocado por isquemia y reperfusión del músculo cardíaco o esqueléticos en conejos. En estos estudios, una sola inyección de 3-aminobenzamida (10 mg/kg), bien un minuto antes de la oclusión o bien un minuto antes de

la reperusión, provocaba reducciones similares en el tamaño del infarto en el corazón (32-42%) mientras que 1,5-dihidroxiisoquinolina (1 mg/kg), otro inhibidor de PARP, reducía el tamaño del infarto en un grado comparable (38-48%) Estos resultados hacen razonable suponer que los inhibidores de PARP podrían salvar la lesión cardíaca previamente isquémica o por reperusión de tejido del músculo esquelético.

La activación de PARP también se puede usar como una medida del daño después de lesiones neurotóxicas resultantes de la exposición a cualquiera de los siguientes inductores como glutamato (a través de la estimulación del receptor de NMDA), productos intermedios oxigenados reactivos, proteína amiloide β , N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) o su metabolito activo N-metil-4-fenilpiridina (MPP⁺), que participan en afecciones patológicas tales como apoplejía, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Otros estudios han continuado para explorar el papel de la activación de PARP en células granulares cerebelares in vitro y en la neurotoxicidad por MPTP. La exposición neural excesiva a glutamato, que sirve como el neurotransmisor del sistema nervioso central predominante y actúa sobre los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y otros receptores subtípicos, lo más a menudo se produce como resultado de apoplejía u otros procesos neurodegenerativos. Las neuronas privadas de oxígeno liberan glutamato en grandes cantidades durante una lesión cerebral isquémica tal como durante una apoplejía o un ataque cardíaco. Esta liberación excesiva de glutamato provoca a su vez sobreestimulación (excitotoxicidad) de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), AMPA, cainato y MGR, que abren canales iónicos y permiten el flujo iónico descontrolado (p. ej., Ca^{2+} y Na^{+} hacia las células y K^{+} fuera de las células) conduciendo a la sobreestimulación de las neuronas. Las neuronas sobreestimuladas secretan más glutamato, creando un bucle de retroalimentación o efecto dominó que finalmente da como resultado daño o muerte celular a través de la producción de proteasas, lipasas y radicales libres. La activación excesiva de receptores de glutamato se ha relacionado con diversas enfermedades y afecciones neurológicas incluyendo epilepsia, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esquizofrenia, dolor crónico, isquemia y pérdida neuronal después de hipoxia, hipoglucemia, isquemia, traumatismo y lesión nerviosa. La exposición a y la estimulación con glutamato también se han relacionado como una base para trastornos compulsivos, particularmente dependencia de fármacos. La evidencia incluye hallazgos en muchas especies animales, así como en cultivos corticales cerebrales tratados con glutamato o NMDA, de que los antagonistas del receptor de glutamato (es decir, compuestos que bloquean la unión a o la activación de su receptor del glutamato) bloquean el daño neural después de un accidente vascular. Los intentos de prevenir la excitotoxicidad al bloquear receptores de NMDA, AMPA, cainato y MGR han resultado difíciles debido a que cada receptor tiene múltiples sitios a los que se puede unir el glutamato y de ahí que haya sido difícil encontrar una mezcla eficaz de antagonistas o un antagonista universal para prevenir la unión de glutamato a todo el receptor y permitir la prueba de esta teoría. Por otra parte, muchas de las composiciones que son eficaces para bloquear los receptores también son tóxicas para animales. Como tal, actualmente no existe un tratamiento eficaz conocido para las anomalías de glutamato.

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

Otro uso de inhibidores de PARP es el tratamiento de lesiones de los nervios periféricos y el síndrome doloroso patológico resultante conocido como dolor neuropático, tal como el inducido por lesión por constricción crónica (CCI) del nervio ciático común y en el que se produce una alteración transináptica del cuerno dorsal de la médula espinal caracterizada por hiper cromatosis del citoplasma y el nucleoplasma (llamadas neuronas "oscuras").

También existe evidencia de que los inhibidores de PARP son útiles para tratar trastornos intestinales inflamatorios, tales como colitis. Específicamente, la colitis fue inducida en ratas mediante la administración intraluminal del hapteno ácido trinitrobencenosulfónico en etanol al 50%. Las ratas tratadas recibieron 3-aminobenzamida, un inhibidor específico de la actividad de PARP. La inhibición de la actividad de PARP reducía la respuesta inflamatoria y restauraba la morfología y el estado energético del colon distal.

Una evidencia adicional sugiere que los inhibidores de PARP son útiles para tratar la artritis. Además, los inhibidores de PARP parecen ser útiles para tratar la diabetes. Se ha observado que los inhibidores de PARP son útiles para tratar el choque endotóxico o el choque séptico.

Los inhibidores de PARP se han usado para prolongar la vida y la capacidad proliferativa de células incluyendo el tratamiento de enfermedades tales como envejecimiento de la piel, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, osteoartritis, osteoporosis, distrofia muscular, enfermedades degenerativas del músculo esquelético que implican senescencia replicativa, degeneración muscular asociada a la edad, senescencia inmunitaria, sida y otras enfermedades de senescencia inmunitaria; y para alterar la expresión génica de células senescentes.

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

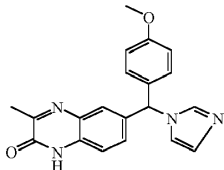
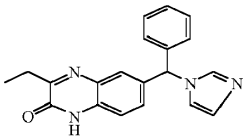
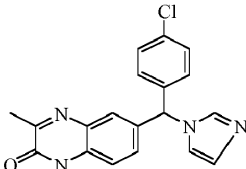
- El papel fundamental de PARP en la reparación de roturas de las hebras de ADN está bien establecido, especialmente cuando está provocado directamente por radiación ionizante o indirectamente después de la reparación enzimática de lesiones del ADN inducidas por agentes metilantes, inhibidores de topoisomerasas I y otros agentes quimioterapéuticos como cisplatino y bleomicina. Una variedad de estudios que usan ratones "inactivados", modelos de inhibición transdominantes (sobrexpresión del dominio de unión a ADN), inhibidores antisentido y de bajo peso molecular han demostrado el papel de PARP en la reparación y la supervivencia celular después de la inducción de daño al ADN. La inhibición de la actividad de la enzima PARP debe conducir a una sensibilidad potenciada de las células tumorales hacia tratamientos de daño al ADN.
- Se ha presentado que los inhibidores de PARP son eficaces en la radiosensibilización de células tumorales (hipóxicas) y eficaces en la prevención de la recuperación de células tumorales de un daño potencialmente letal y subletal de ADN después de radioterapia, presumiblemente por su capacidad para evitar la nueva unión de roturas de hebras de ADN y al afectar a varias rutas de señalización del daño al ADN.
- Se han usado inhibidores de PARP para tratar el cáncer. Además, la Patente de EE. UU. N° 5.177.075 divulga varias isoquinolinas usadas para potenciar los efectos letales de la radiación ionizante o de agentes quimioterapéuticos sobre células tumorales. Weltin y cols., "Effect of 6(5-Phenanthridinone, an Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells", *Oncol. Res.*, 6:9, 399-403 (1994), analiza la inhibición de la actividad de PARP, la reducción de la proliferación de células tumorales y un marcado efecto sinérgico cuando las células tumorales se cotratan con un fármaco alquilante.

Una reciente revisión exhaustiva del estado de la técnica ha sido publicada por Li y Zhang en *IDrugs* 2001, 4(7): 804-812.

- Continúa existiendo una necesidad de inhibidores de PARP, y más particularmente inhibidores de PARP-1, eficaces y potentes que produzcan efectos secundarios mínimos. La presente invención proporciona compuestos, composiciones para inhibir la actividad de PARP para tratar el cáncer y/o prevenir el daño celular, tisular y/u orgánico resultante del daño o la muerte celular debidos a, por ejemplo, necrosis o apoptosis. Los compuestos y las composiciones de la presente invención son especialmente útiles para potenciar la eficacia de la quimioterapia y la radioterapia cuando un efecto principal del tratamiento es el de provocar daño al ADN en las células elegidas como diana.

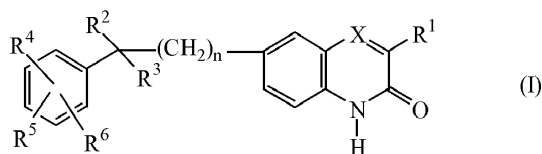
Técnica anterior

- El documento EP 371564, publicado el 6 de junio de 1990, divulga derivados de quinolina, quinazolina y quinoxalina sustituidos con (1*H*-azol-1-ilmetilo). Los compuestos descritos suprimen la eliminación plasmática de ácidos retinoicos. Más en particular, se divulgan los compuestos 6-[(1*H*-imidazol-1-il)(4-metoxifenil)metil]-3-metil-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto n° 128 de la presente solicitud), 3-etil-6-(1*H*-imidazol-1-ilfenilmetil)-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto n° 127 de la presente solicitud) y 6-[(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-1-ilmetil]-3-metil-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto n° 146 de la presente solicitud).

 compuesto 128	 compuesto 127
 compuesto 146	

Descripción de la invención

Esta invención trata de compuestos de fórmula (I)



las formas de *N*-óxido, las sales por adición y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde n es 0, 1 o 2;

- 5 X es N o CR⁷, en donde R⁷ es hidrógeno o tomado junto con R¹ puede formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

R¹ es alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquínilo C₃₋₆ o tomado junto con R³ puede formar =O;

R³ es un radical seleccionado de

- 10 $-(CH_2)_s-NR^8R^9$ (a-1), o
 $-C\equiv N$ (a-5),

en donde

s es 1 o 2;

- 15 R⁸ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de -CHO, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo(C₁₋₆), di(alquilo C₁₋₆)amino-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆)-carbonilamino-alquilo(C₁₋₆), piperidinil-alquilo(C₁₋₆), piperidinil-alquilo(C₁₋₆)-aminocarbonilo, alquilo(C₁₋₆), tiofenil-alquilo(C₁₋₆), pirrolil-alquilo(C₁₋₆), aril-alquilo(C₁₋₆)piperidinilo, arilcarbonil-alquilo(C₁₋₆), arilcarbonilpiperidinil-alquilo(C₁₋₆), haloindazolilpiperidinil-alquilo(C₁₋₆) o aril-alquilo(C₁₋₆)-(alquilo C₁₋₆)-amino-alquilo(C₁₋₆); y

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

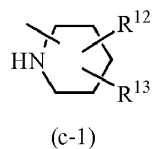
- 20 o R³ es un grupo de fórmula



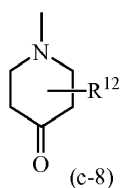
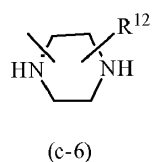
en la que

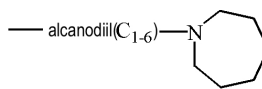
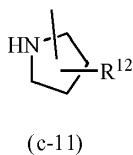
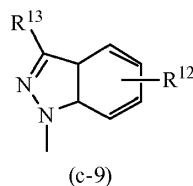
t es 2;

-Z es un sistema de anillo heterocíclico seleccionado de



25





en el que R¹² es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, amino, di(fenil-alqueno(C₂₋₆)), piperidinil-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil(C₃₋₁₀)-alquilo(C₁₋₆), haloindazolilo o aril-alqueno(C₂₋₆); y R¹³ es hidrógeno, piperidinilo o arilo;

- 5 R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, trihalometilo, trihalometoxi, alquilo C₁₋₆, alquilo(C₁₋₆), di(alquil C₁₋₆)-amino, di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo(C₁₋₆) o alquilo(C₁₋₆)-carbonilo; o

cuando R⁵ y R⁶ están en posiciones adyacentes, pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula



- 10 arilo es fenilo, fenilo sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ o alquilo(C₁₋₆);

con la condición de que se excluya la 6-benzoil-3-metil-2(1H)-quinoxalina.

- 15 Siempre que el sistema de anillo heterocíclico Z contenga un resto -CH₂-, -CH= o -NH-, los sustituyentes R¹² y R¹³ o el resto de la molécula pueden estar unidos al átomo de carbono o nitrógeno, en cuyo caso se reemplazan uno o ambos átomos de hidrógeno.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautómeras. Estas formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

- Un número de términos usados en las definiciones precedentes y posteriormente se explican más adelante. Estos términos a veces se usan como tales o en términos compuestos.

- 25 Según se usa en las definiciones precedentes y más adelante, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo C₁₋₆ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo y similares; alcanodilo C₁₋₆ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada bivalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodilo, 1,3-propanodilo, 1,4-butanodilo, 1,5-pentanodilo, 1,6-hexanodilo y los isómeros ramificados de los mismos tales como 2-metilpentanodilo, 3-metilpentanodilo, 2,2-dimetilbutanodilo, 2,3-dimetilbutanodilo y similares; trihalometilo define metilo que contiene tres sustituyentes halo idénticos o diferentes, por ejemplo trifluorometilo; alqueno C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un doble enlace y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo y similares; alquino C₃₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un triple enlace y que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo y similares; cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen de 3 a 10 carbonos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

- 40 El término "sal por adición" comprende las sales que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar con bases orgánicas o inorgánicas tales como aminas, bases de metales alcalinos y bases de metales alcalinotérreos, o bases de amonio cuaternario, o con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácidos minerales, ácidos sulfónicos, ácidos carboxílicos o ácidos que contienen fósforo.

- 45 El término "sal por adición" comprende además sales farmacéuticamente aceptables, complejos metálicos y solvatos y las sales de los mismos, que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar.

- 50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables. Se entiende que las sales por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en la presente comprenden las formas de sal por adición de ácido atóxico y base atóxica.

terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas se pueden convertir en sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables al tratar dicha base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido halohídricos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades ácidas se pueden convertir en sus sales por adición de base farmacéuticamente aceptables al tratar dicha forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada. Formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

Los términos sal por adición de ácido o base también comprenden los hidratos y las formas por adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de estas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

El término "complejos metálicos" significa un complejo formado entre un compuesto de fórmula (I) y una o más sal o sales metálicas orgánicas o inorgánicas. Ejemplos de dichas sales orgánicas o inorgánicas comprenden los halogenuros, nitratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, trifluoroacetatos, tricloroacetatos, propionatos, tartratos, sulfonatos, p. ej. metilsulfonatos, 4-metilfenilsulfonatos, salicilatos, benzoatos y similares de los metales del segundo grupo principal del sistema periódico, p. ej. las sales de magnesio o calcio, del tercer o cuarto grupo principal, p. ej. aluminio, estaño, plomo, así como los grupos de transición primero a octavo del sistema periódico tales como, por ejemplo, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc y similares.

El término formas estereoquímicamente isómeras de compuestos de fórmula (I), según se usa anteriormente en la presente, define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que n° son intercambiables, que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer. A menos que se mencione o indique otra cosa, la denominación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como mezcladas entre sí pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Se entiende que las formas de *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I) comprenden los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados hasta el llamado *N*-óxido, particularmente los *N*-óxidos en los que uno o más de los nitrógenos de la piperidina, la piperacina o el piridacínilo están *N*-oxidados.

Siempre que se use posteriormente en la presente, se entiende que el término "compuestos de fórmula (I)" incluye además las formas de *N*-óxido, las sales por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisómeras.

Los compuestos descritos en el documento EP 371564 suprimen la eliminación plasmática de ácidos retinoicos. 6-[(1*H*-imidazol-1-il)(4-metoxifenil)metil]-3-metil-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto n° 128 de la presente solicitud), 3-etil-6-(1*H*-imidazol-1-ilfenilmetil)-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto n° 127 de la presente solicitud) y 6-[(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-1-ilmetil]-3-metil-2(1*H*)-quinoxalinona (compuesto n° 146 de la presente solicitud) se han divulgado en el documento EP 371564. Inesperadamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibidora de PARP.

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

a) R^1 es alquilo C_{1-6} ;

b) R^3 es un radical seleccionado de (a-1) o (a-5) o es un grupo de fórmula (b-1);

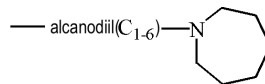
c) s es 1 o 2;

d) R^8 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de -CHO, alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo(C_{1-6}), di(alquilo C_{1-6}) amino-alquilo(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), piperidinil-alquilo(C_{1-6}), piperidinil-alquilo(C_{1-6})-

aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₆, tiofenil-alquilo(C₁₋₆), pirrolil-alquilo(C₁₋₆), aril-alquil(C₁₋₆)piperidinilo, arilcarbonil-alquilo(C₁₋₆), arilcarbonilpiperidinil-alquilo(C₁₋₆), haloindazolilpiperidinil-alquilo(C₁₋₆) o aril-alquil(C₁₋₆)-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo(C₁₋₆);

e) t es 2;

5 f) Z es un sistema de anillo heterocíclico seleccionado de (c-1), (c-6), (c-8), (c-9) o (c-11);



g) R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquiloxi(C₁₋₆)-alquil(C₁₋₆)-amino, di(fenil-alqueno(C₂₋₆)), piperidinil-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil(C₃₋₁₀)-alquilo(C₁₋₆), haloindazolilo o aril-alqueno(C₂₋₆);

10 h) R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, trihalometilo, trihalometoxi, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)-amino, di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo(C₁₋₆) o alquilo(C₁₋₆)-carbonilo; y

i) cuando R⁵ y R⁶ están en posiciones adyacentes, se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula (d-1) o (d-2).

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

15 a) n es 0;

b) X es CR⁷, en donde R⁷ es hidrógeno o tomado junto con R¹ puede formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

c) R¹ es alquilo C₁₋₆;

d) R² es hidrógeno;

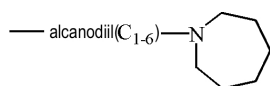
20 e) R³ es un radical seleccionado de (a-1) o es un grupo de fórmula (b-1);

f) s es 2;

g) R⁸ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de -CHO, alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo(C₁₋₆), piperidinil-alquilo(C₁₋₆), arilcarbonilpiperidinil-alquilo(C₁₋₆), haloindazolilpiperidinil-alquilo(C₁₋₆) o aril-alquil(C₁₋₆)-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo(C₁₋₆);

25 h) t es 2;

i) Z es un sistema de anillo heterocíclico seleccionado de (c-1) o (c-6);



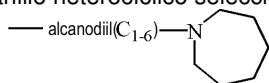
j) R¹² es hidrógeno, alquiloxi(C₁₋₆)-alquil(C₁₋₆)-amino o piperidinil-alquilo(C₁₋₆);

k) R¹³ es hidrógeno o arilo;

l) R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o trihalometilo; y

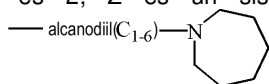
30 m) cuando R⁵ y R⁶ están en posiciones adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula (d-1) o (d-2).

Un grupo de compuestos preferidos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es alquilo C_{1-6} ; R^3 es un radical seleccionado de (a-1) o (a-5) o es un grupo de fórmula (b-1); s es 1 o 2; R^8 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de -CHO, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo(C_{1-6}), di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6})carbonilaminoalquilo(C_{1-6}), piperidinilalquilo(C_{1-6}), piperidinilalquilo(C_{1-6})aminocarbonilo, alquilo(C_{1-6})tiofenilalquilo(C_{1-6}), pirrolilalquilo(C_{1-6}), arilalquilo(C_{1-6})piperidinilo, arilcarbonilalquilo(C_{1-6}), arilcarbonilpiperidinilalquilo(C_{1-6}), haloindazolilpiperidinilalquilo(C_{1-6}) o arilalquilo(C_{1-6})-(alquilo C_{1-6})aminoalquilo(C_{1-6}); t es 2; Z es un sistema de anillo heterocíclico seleccionado de (c-1), (c-6), (c-8), (c-9) o (c-11); R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , aminocarbonilo,



, alquilo(C_{1-6})alquilo(C_{1-6})amino, di(fenilalqueno(C_{2-6})), piperidinilalquilo(C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo(C_{3-10})alquilo(C_{1-6}), haloindazolilo o arilalqueno(C_{2-6}); R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, trihalometilo, trihalometoxi, alquilo C_{1-6} , alquilo(C_{1-6})alquilo(C_{1-6})amino, di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo(C_{1-6}) o alquilo(C_{1-6})carbonilo; y cuando R^5 y R^6 están en posiciones adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula (d-1) o (d-2).

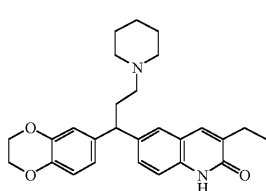
Un grupo adicional de compuestos preferidos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que n es 0; X es CR^7 , en donde R^7 es hidrógeno o tomado junto con R^1 puede formar un radical bivalente de fórmula $-CH=CH-CH=CH-$; R^1 es alquilo C_{1-6} ; R^2 es hidrógeno; R^3 es el radical (a-1) o es un grupo de fórmula (b-1); s es 2; R^8 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de -CHO, alquilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo(C_{1-6}), piperidinilalquilo(C_{1-6}), arilcarbonilpiperidinilalquilo(C_{1-6}), haloindazolilpiperidinilalquilo(C_{1-6}) o arilalquilo(C_{1-6})-(alquilo C_{1-6})aminoalquilo(C_{1-6}); t es 2; Z es un sistema de anillo heterocíclico seleccionado de (c-1) o (c-6); R^{12} es hidrógeno,



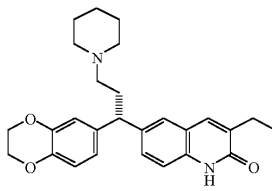
, alquilo(C_{1-6})alquilo(C_{1-6})amino o piperidinilalquilo(C_{1-6}); R^{13} es hidrógeno o arilo; R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o trihalometilo; y cuando R^5 y R^6 están en posiciones adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula (d-1) o (d-2).

Un grupo de compuestos más preferidos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que n es 0; X es CH; R^1 es C_{1-6} alkyl; R^2 es hidrógeno; R^3 es un grupo de fórmula (b-1); t es 2; Z es un sistema de anillo heterocíclico seleccionado de (c-1); R^{12} es hidrógeno; R^{13} es hidrógeno; y R^5 y R^6 están en posiciones adyacentes y tomados juntos forman un radical bivalente de fórmula (d-2).

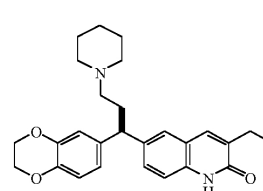
Los compuestos más preferidos son los compuestos n° 16, compuesto n° 144 y compuesto n° 145.



Compuesto 16



Compuesto 144

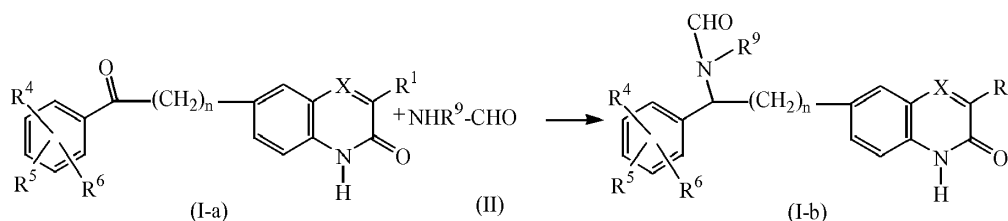


Compuesto 145

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

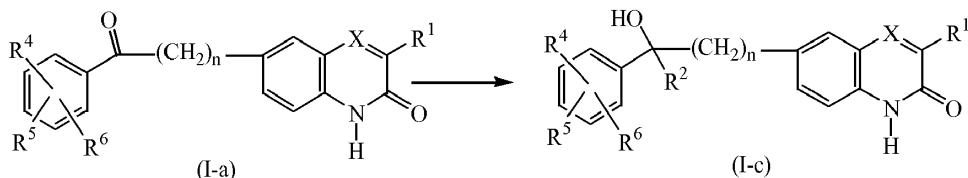
Un número de estos métodos de preparación se describirá posteriormente en la presente con más detalle. Otros métodos para obtener compuestos finales de fórmula (I) se describen en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es hidrógeno y R^3 es $-NR^9-CHO$ en donde R^9 es hidrógeno o metilo, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-b), se pueden preparar partiendo de compuestos de fórmula (I), en la que R^2 tomado junto con R^3 forma $=O$, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-a), en presencia de formamida o metilformamida, indicados en la presente productos intermedios de fórmula (II), y ácido fórmico.

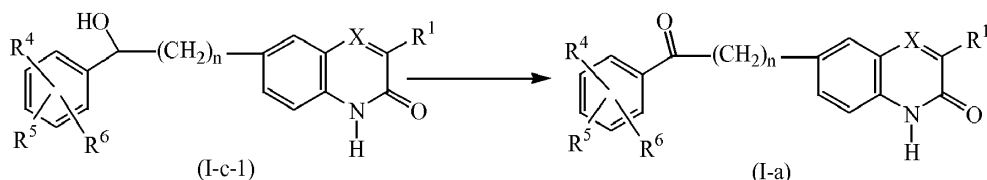


Los compuestos de fórmula (I), en la que R³ es hidroxilo, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-c), se pueden preparar al convertir el resto cetónico de los compuestos de fórmula (I-a) en un grupo hidroxilo, con un reductor apropiado, p. ej., borohidruro sódico en un disolvente adecuado, p. ej. metanol y tetrahidrofurano.

5

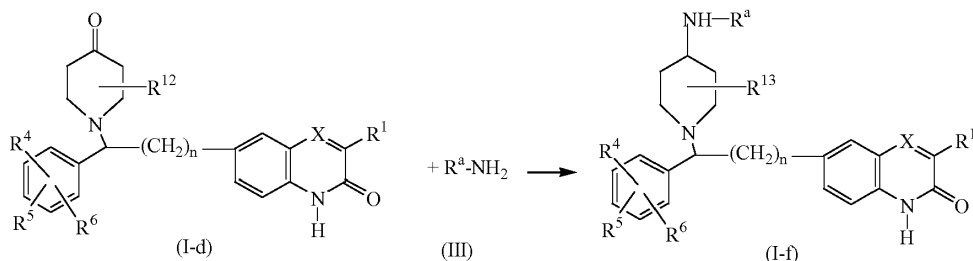


Los compuestos de fórmula (I-a) se pueden preparar al convertir compuestos de fórmula (I-c), en la que R² es hidrógeno, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-c-1), en presencia de un oxidante adecuado tal como trióxido de cromo y un ácido tal como ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado tal como 2-propanona.



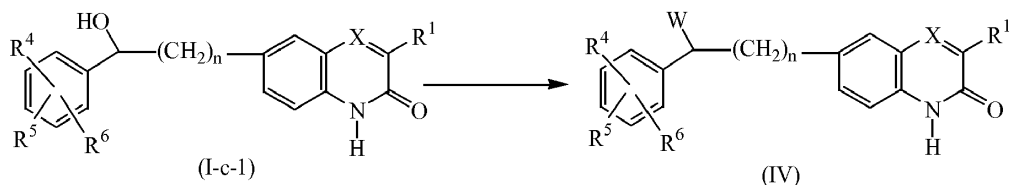
10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R² es hidrógeno y R³ es un radical de fórmula (c-1), denominados en la presente un compuesto de fórmula (I-f), se pueden preparar al hacer reaccionar compuestos de fórmula (I) en la que R² es hidrógeno y R³ es un radical de fórmula (c-8), denominados en la presente compuestos de fórmula (I-d), con una amina de fórmula (III), en la que R^a es un radical apropiado, en presencia de un disolvente adecuado tal como metanol y un reactivo adecuado tal como cianoborohidruro sódico.

15



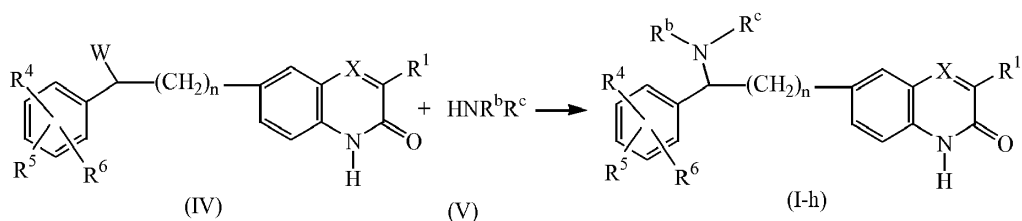
Los productos intermedios de fórmula (IV), en la que W es un grupo de salida apropiado tal como, por ejemplo, cloro, bromo, metanosulfonilo o benzenosulfonilo, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I-c-1) al tratar dichos compuestos con un reactivo adecuado, p. ej. cloruro de metanosulfonilo o cloruro de benzenosulfonilo o un reactivo halogenante tal como, p. ej., POCl₃ o SOCl₂.

20



25

Los compuestos de fórmula (I), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que R^b es como se define en R⁸ y R^c es como se define en R⁹ o R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo heterocíclico apropiado según se define en Z, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-h), se pueden preparar al hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (V). La reacción se pueden realizar en un disolvente inerte a la reacción tal como dimetilformamida o acetonitrilo, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o trietilamina.



Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir unos en otros a través de reacciones o transformaciones de grupos funcionales conocidas en la técnica. Un número de estas transformaciones ya se ha descrito anteriormente en la presente. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos en el ácido carboxílico o alcohol correspondiente; hidrólisis de amidas hasta los ácidos carboxílicos o las aminas correspondientes; hidrólisis de nitrilos hasta las amidas correspondientes; los grupos amino en imidazol o fenilo se pueden unir mediante un hidrógeno mediante reacciones de diazotización conocidas en la técnica y la sustitución posterior del grupo diazoico por hidrógeno; los alcoholes se pueden convertir en ésteres y éteres; las aminas primarias se pueden convertir en aminas secundarias o terciarias; los dobles enlaces se pueden hidrogenar hasta el enlace sencillo correspondiente; un radical yodo en un grupo fenilo se puede convertir en un grupo éster mediante la inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio adecuado.

De ahí que los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-a-1), (I-b), (I-c), (I-c-1), (I-d), (I-e), (I-f), (I-h), (I-i) y (I-j) puedan ser objeto opcionalmente de una o más de las siguientes conversiones en cualquier orden deseado:

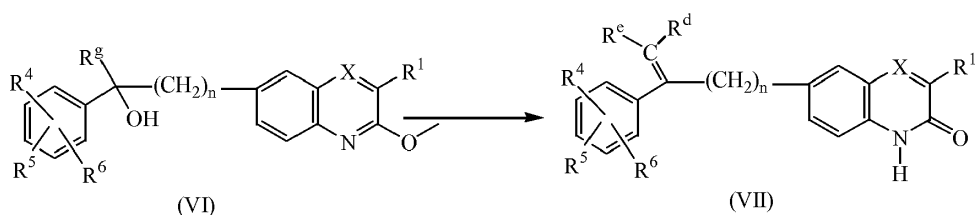
(i) convertir un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (I) diferente;

(ii) convertir un compuesto de fórmula (I) en la sal o el N-óxido aceptable correspondiente del mismo;

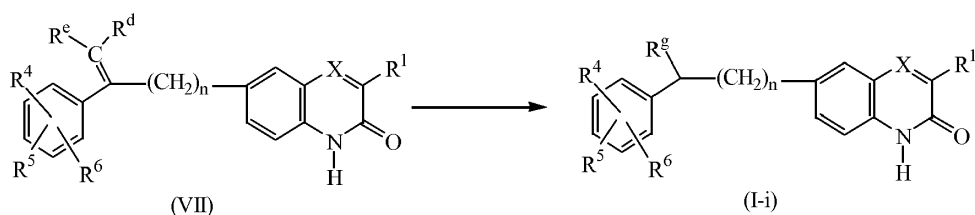
(iii) convertir una sal o un N-óxido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en el compuesto de fórmula (I) original;

(iv) preparar una forma isómera estereoquímica de un compuesto de fórmula (I) o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable correspondiente del mismo.

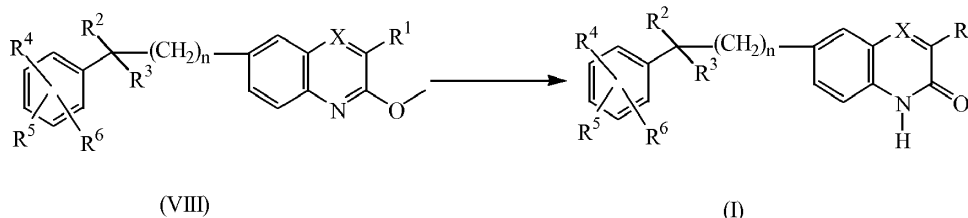
Los productos intermedios de fórmula (VII), en la que R^d y R^e son radicales apropiados o tomados junto con el carbono al que están unidos forman un sistema de anillo heterocíclico apropiado según se define en Z, se pueden preparar al hidrolizar productos intermedios de fórmula (VI), en la que R^3 es un grupo de fórmula (b-1) o un radical de fórmula (a-1) en el que s es distinto de 0, en la presente mencionado como R^9 , según métodos conocidos en la técnica, tales como agitando el producto intermedio (VI) en una solución acuosa ácida en presencia de un disolvente inerte a la reacción, p. ej. tetrahidrofurano. Un ácido apropiado es, a modo de ejemplo, ácido clorhídrico.



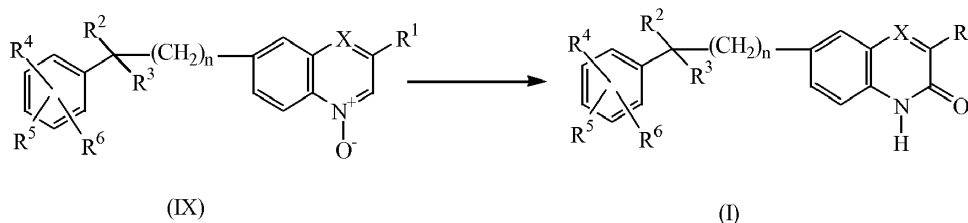
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es hidrógeno y R^9 es como se define anteriormente, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-i), se pueden preparar partiendo de productos intermedios de fórmula (VII), mediante una hidrogenación selectiva de dicho producto intermedio con un agente reductor apropiado tal como, por ejemplo, con un catalizador noble, tal como platino sobre carbón vegetal, paladio sobre carbón vegetal y similares y un reductor apropiado tal como hidrógeno en un disolvente adecuado tal como metanol.



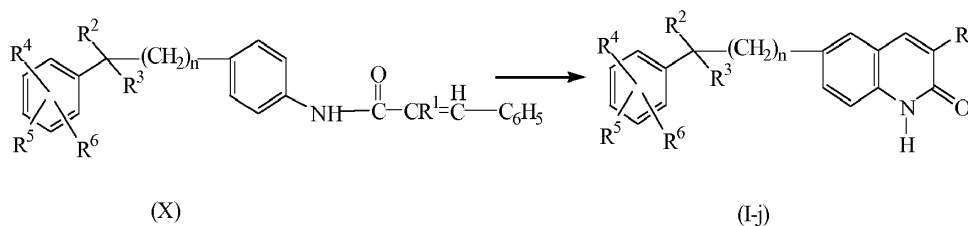
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar al hidrolizar productos intermedios de fórmula (VIII), según métodos conocidos en la técnica, al someter a los productos intermedios de fórmula (VIII) a reactivos apropiados, tales como cloruro de estaño, ácido acético y ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente inerte a la reacción, p. ej. tetrahidrofurano.



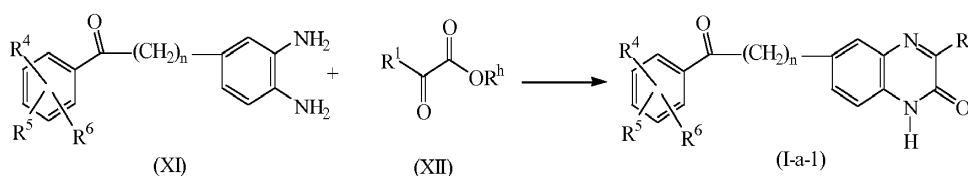
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar al partir de N-óxidos de fórmula (IX) al convertir los productos intermedios de fórmula (IX) en presencia de un reactivo adecuado tal como carbonato sódico o anhídrido acético y cuando sea apropiado en un disolvente tal como diclorometano.



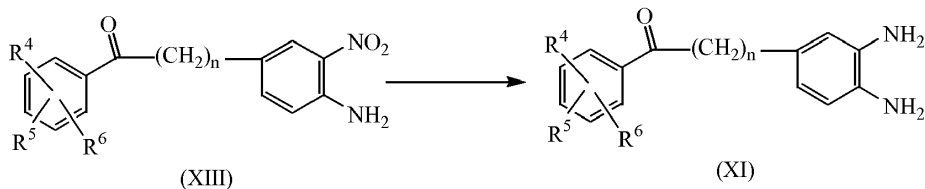
- 10 Los compuestos de fórmula (I) en la que X es CH, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-j), también se pueden obtener al ciclar un producto intermedio de fórmula (X). La reacción de ciclación de los productos intermedios de fórmula (X) se puede efectuar según procedimientos de ciclación conocidos en la técnica. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis adecuado, p. ej. cloruro de aluminio bien puro o bien en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, p. ej. benceno, clorobenceno, metilbenceno y similares; hidrocarburos halogenados, p. ej. triclorometano, tetraclorometano y similares; un éter, p. ej. tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; o mezclas de estos disolventes. Las temperaturas algo elevadas, preferiblemente entre 70°-100°C, y la agitación pueden aumentar la velocidad de reacción.



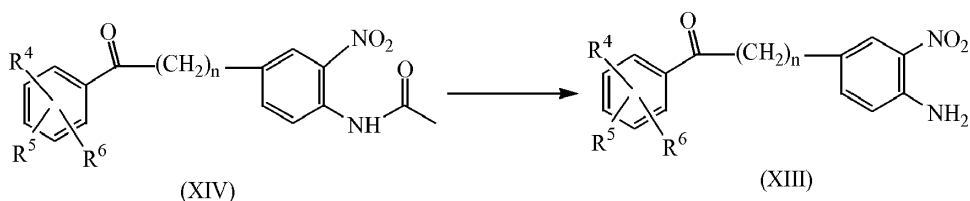
- 20 Los compuestos de fórmula (I), en la que X es N y R² tomado junto con R³ forma =O, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-a-1), se pueden obtener al condensar una orto-benzenodiamina de fórmula (XI) apropiada con un éster de fórmula (XII) en la que R^h es alquilo C₁₋₆. La condensación de la orto-diamina sustituida de fórmula (XI) y el éster de fórmula (XII) se puede llevar a cabo en presencia de un ácido carboxílico, p. ej. ácido acético y similares, un ácido mineral tal como, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o un ácido sulfónico tal como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-metilbenzenosulfónico y similares. Las temperaturas algo elevadas pueden ser apropiadas para aumentar la velocidad de la reacción y en algunos casos incluso la reacción se puede llevar a cabo a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El agua que se libera durante la condensación se puede retirar de la mezcla mediante destilación azeotrópica, destilación y métodos similares.



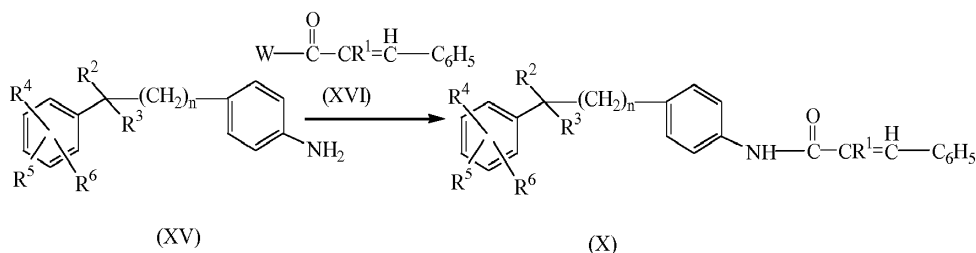
Los productos intermedios de fórmula (XI) se pueden preparar mediante una reacción de reducción de nitro en amina partiendo de un producto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de un catalizador metálico tal como níquel Raney y un reductor apropiado tal como hidrógeno en un disolvente adecuado tal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



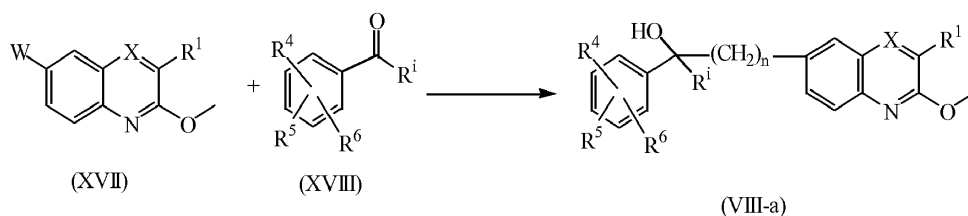
- 5 Los productos intermedios de fórmula (XIII) se pueden preparar al hidrolizar productos intermedios de fórmula (XIV), según métodos conocidos en la técnica, tales como agitando el producto intermedio (XIV) en una solución acuosa ácida en presencia de un disolvente inerte a la reacción, p. ej. tetrahidrofurano,. Un ácido apropiado es, a modo de ejemplo, ácido clorhídrico.



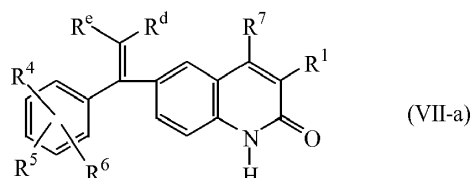
- 10 Los productos intermedios de fórmula (X) se pueden preparar convenientemente al hacer reaccionar una anilina de fórmula (XV) con un haluro de fórmula (XVI) en presencia de una base tal como piridina en un disolvente adecuado tal como diclorometano.



- 15 Los productos intermedios de fórmula (VIII) en la que R² es hidrógeno o hidroxilo y cuando R² es hidrógeno entonces R³ es hidroxilo denominados en la presente productos intermedios de fórmula (VIII-a) se pueden preparar al tratar un producto intermedio de fórmula (XVII), en la que W es halo, con un reactivo de organolitio tal como, p. ej. n-butil-litio, en un disolvente inerte a la reacción, p. ej. tetrahidrofurano, y posteriormente hacer reaccionar dicho producto intermedio con un producto intermedio de fórmula (XVIII) en la que Rⁱ es hidrógeno o un radical según se define en R³.



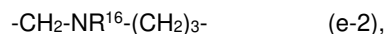
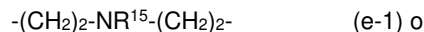
- 20 La presente descripción también contiene un compuesto de fórmula (VII), en la que n es 0, X es CR⁷ y R^e y R^d tienen los significados que se definen posteriormente, denominados en la presente compuestos de fórmula (VII-a)



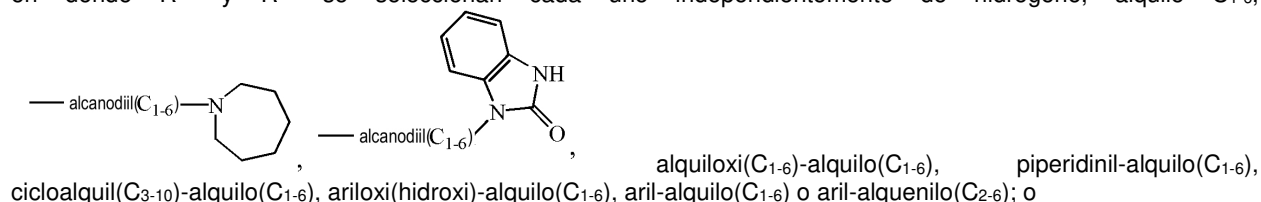
- 25 las formas de N-óxido, las sales por adición y las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, en donde

R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y arilo son según se definen para los compuestos de fórmula (I);

R^e es hidrógeno o tomado junto con R^d puede formar un radical bivalente of formula



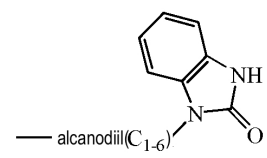
5 en donde R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} ,



R^d es di(alquilo C₁₋₆)-amino-alquilo(C₁₋₆) o piperidinil-alquilo(C₁₋₆alkyl).

Un primer grupo de compuestos de fórmula (VII-a) interesantes consiste en los compuestos de fórmula (VII-a) en la que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

a) R¹ es alquilo C₁₋₆;



b) R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo(hidroxi)-alquilo(C₁₋₆), aril-alquilo(C₁₋₆) o aril-alqueno(C₂₋₆);

c) R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o halo;

15 d) cuando R⁵ y R⁶ están en posiciones adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula (b-2) o (b-4); y

e) el arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo o alquilo C₁₋₆.

Un segundo grupo de compuestos de fórmula (VII-a) interesantes consiste en los compuestos de fórmula (VII-a) en la que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

20 a) R¹ es alquilo C₁₋₆;

b) R^e es hidrógeno o tomado junto con R^d puede formar un radical bivalente de fórmula (e-1);

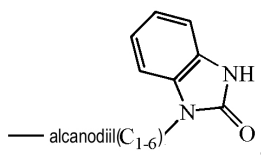
c) R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o aril-alquenilo(C₂₋₆);

d) R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno;

25 e) cuando R⁵ y R⁶ están en posiciones adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula (b-2); y

e) el arilo es fenilo sustituido con halo o alquilo C₁₋₆.

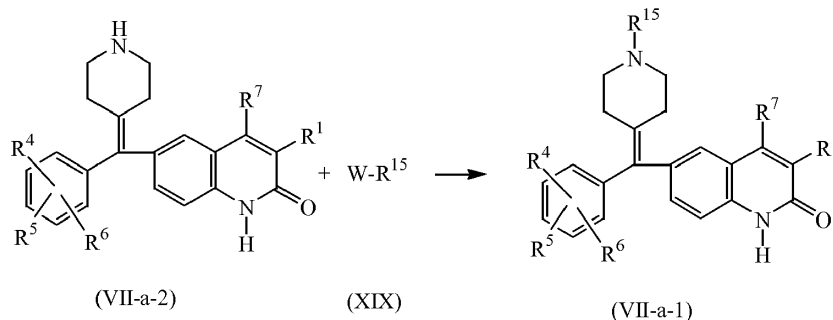
Un grupo de compuestos preferidos consiste en los compuestos de fórmula (VII-a) en la que R¹ es alquilo C₁₋₆; cuando R^e es un radical de fórmula (a-1) o (a-2) entonces R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de



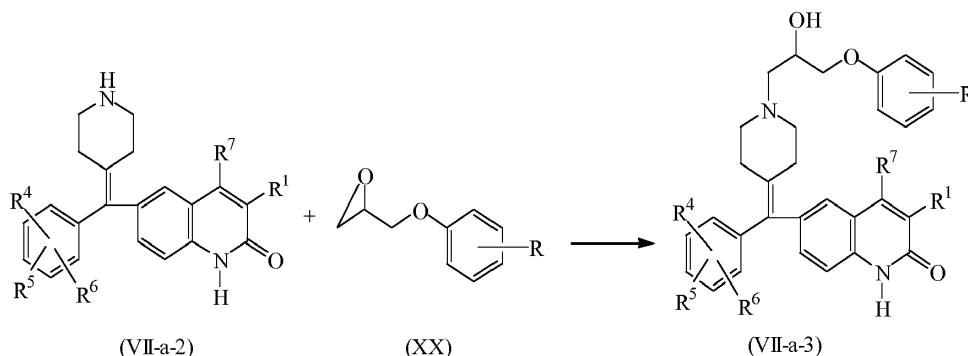
hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ariloxi(hidroxi)-alquilo(C₁₋₆), aril-alquilo(C₁₋₆) o aril-alqueno(C₂₋₆); R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o halo o cuando R⁵ y R⁶ están en posiciones adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula (b-2) o (b-4); y el arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo o alquilo C₁₋₆.

Un grupo adicional de compuestos preferidos consiste en los compuestos de fórmula (VII-a) en la que R¹ es alquilo C₁₋₆; R^e es hidrógeno o tomado junto con R^d puede formar un radical bivalente de fórmula (a-1); R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o aril-alqueno(C₂₋₆); R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o cuando R⁵ y R⁶ están en posiciones adyacentes se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente de fórmula (b-2); y el arilo es fenilo sustituido con halo o alquilo C₁₋₆.

Los compuestos de fórmula (VII-a-1), definidos como compuestos de fórmula (VII-a), en la que R^e tomado junto con R^d forma un radical bivalente de fórmula (e-1) o (e-2) (p. ej. un radical bivalente de fórmula (e-1)) y R¹⁵ o R¹⁶ (p. ej. R¹⁵) son distintos de hidrógeno, se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII-a), en la que R^e tomado junto con R^d forma un radical bivalente de fórmula (e-1) o (e-2) (p. ej. un radical bivalente de fórmula (e-1)) y R¹⁵ o R¹⁶ (p. ej. R¹⁵) son hidrógeno, denominados en la presente compuestos de fórmula (VII-a-2), con un producto intermedio de fórmula (XIX) en la que W es un grupo de salida apropiado tal como, por ejemplo, cloro, bromo, metanosulfonilo o benzenosulfonilo y R¹⁵ o R¹⁶ (p. ej. R¹⁵) son distintos de hidrógeno. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o trietilamina.



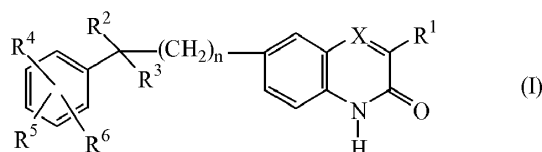
Los compuestos de fórmula (VII-a) en la que R¹⁵ o R¹⁶ (p. ej. R¹⁵) son ariloxi(hidroxi)-alquilo(C₁₋₆), denominados en la presente compuestos de fórmula (VII-a-3), se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII-a-2) con un producto intermedio de fórmula (XX) en la que R es un sustituyente apropiado en presencia de 2-propanol.



La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) o fórmula (VII-a) según se definen anteriormente para el uso como un medicamento.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades inhibitorias de PARP como se puede observar a partir de la parte experimental posteriormente.

La presente invención también contempla el uso de compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos en un animal descrito en la presente, en donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula (I)



las formas de *N*-óxido, las sales por adición y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde todas las variables son como se definen anteriormente.

La presente descripción también describe el uso de compuestos de fórmula (VII-a) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos en un animal descrito en la presente

Los compuestos de la presente invención pueden tratar o prevenir el daño tisular resultante de daño o muerte celular debidos a necrosis o apoptosis; puede mejorar el daño tisular neural o cardiovascular, incluyendo después de isquemia focal, infarto de miocardio y lesión por reperfusión; puede tratar diversas enfermedades y afecciones provocadas o exacerbadas por la actividad de PARP; puede prolongar o incrementar la vida o la capacidad proliferativa de las células; puede alterar la expresión génica de células senescentes; puede radiosensibilizar y/o quimiosensibilizar a las células. Generalmente, la inhibición de la actividad de PARP evita la pérdida de energía de las células, previniendo, en el caso de las células neurales, la despolarización irreversible de las neuronas, y, así, proporciona neuroprotección.

Por las razones precedentes, la presente invención se refiere además a un método para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos identificados anteriormente en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de PARP, para tratar o prevenir el daño tisular resultante del daño o la muerte celular debidos a necrosis o apoptosis, para afectar a una actividad neuronal no mediada por toxicidad por NMDA, para afectar a una actividad neuronal mediada por toxicidad por NMDA, para tratar el daño tisular neural resultante de lesión por isquemia y reperfusión, trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas; para prevenir o tratar un accidente vascular; para tratar o prevenir trastornos cardiovasculares; para tratar otras afecciones y/o trastornos tales como degeneración muscular asociada a la edad, SIDA y otras enfermedades de senescencia inmunitaria, inflamación, gota, artritis, aterosclerosis, caquexia, cáncer, enfermedades degenerativas del músculo esquelético que implican senescencia replicativa, diabetes, traumatismo craneal, enteropatías inflamatorias (tales como colitis y enfermedad de Crohn), distrofia muscular, osteoartritis, osteoporosis, dolor crónico y/o agudo (tal como dolor neuropático), insuficiencia renal, isquemia retiniana, choque séptico (tal como choque endotóxico) y envejecimiento de la piel, para prolongar la vida y la capacidad proliferativa de las células; para alterar la expresión génica de células senescentes; o quimiosensibilizar y/o radiosensibilizar células tumorales (hipóxicas). La presente invención también se refiere al tratamiento de enfermedades y afecciones en un animal que comprende administrar al dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos identificados anteriormente.

En particular, la presente invención se refiere a tratar, prevenir o inhibir un trastorno neurológico en un animal, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos identificados anteriormente. El trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en neuropatía periférica provocada por lesión física o un estado patológicos, lesión cerebral traumática, daño físico a la médula espinal, apoplejía asociada con daño cerebral, isquemia focal, isquemia global, lesión por reperfusión, una enfermedad desmielinizante y un trastorno neurológico relacionado con la neurodegeneración.

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

El término "prevenir la neurodegeneración" incluye la capacidad para prevenir la neurodegeneración en pacientes recientemente diagnosticados o que tienen una enfermedad neurodegenerativa o tienen riesgo de desarrollar una nueva enfermedad degenerativa y para prevenir una neurodegeneración adicional en pacientes que ya están sufriendo o tienen síntomas de una enfermedad degenerativa.

El término "tratamiento", según se usa en la presente, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad y/o afección en un animal, particularmente un ser humano, e incluye: (i) prevenir que se produzca una enfermedad y/o afección en un sujeto que pueda estar predispuesto a la enfermedad y/o la afección pero que todavía no haya sido diagnosticado de padecerla; (ii) inhibir la enfermedad y/o afección, es decir, detener su desarrollo; (iii) aliviar la enfermedad y/o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad y/o afección.

El término "radiosensibilizador", según se usa en la presente, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para incrementar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para promover el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con radiación ionizante. Enfermedades que se pueden tratar con radiación ionizante incluyen

enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos y células cancerosas. El tratamiento con radiación ionizante de otras enfermedades no listadas en la presente también es contemplado por la presente invención.

El término "quimiosensibilizador", según se usa en la presente, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para incrementar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o para promover el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con agentes quimioterapéuticos. Enfermedades que se pueden tratar con quimioterapia incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos y células cancerosas. El tratamiento quimioterapéutico de otras enfermedades no listadas en la presente también es contemplado por la presente invención.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar o prevenir el daño tisular resultante de muerte o daño celular debidos a necrosis o apoptosis.

Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes anticancerosos", término que también abarca "agentes contra el crecimiento de células tumorales" y "agentes antineoplásicos". Por ejemplo, la invención es útil para tratar cánceres y quimiosensibilizar y/o radiosensibilizar células tumorales en cánceres tales como tumores que producen ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de vejiga urinaria, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, cáncer colorrectal, linfoma de células T cutáneo, cáncer endometrial, cáncer esofágico, sarcoma de Ewing, cáncer de vesícula biliar, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (microcítico y/o no microcítico), efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer de (células germinales de) ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pene, retinoblastoma, cáncer de piel, sarcoma de tejidos blandos, carcinomas de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, neoplasmas trofoblásticos, cáncer uterino, cáncer vaginal, cáncer de la vulva y tumor de Wilm.

De ahí que los compuestos de la presente invención se puedan usar como "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

Se sabe que los radiosensibilizadores incrementan la sensibilidad de células cancerosas a los efectos tóxicos de la radiación ionizante. Se han sugerido en la bibliografía varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores, incluyendo: radiosensibilizadores de células hipóxicas (p. ej., compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriacina) que imitan al oxígeno o alternativamente se comportan como agentes biorreductores bajo hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (p. ej., pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferentemente en el ADN de células cancerosas y de ese modo promueven la ruptura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o evitan mecanismos de reparación de ADN normales; y varios otros mecanismos de acción potenciales se han establecido como hipótesis para los radiosensibilizadores en el tratamiento de una enfermedad.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores junto con radiación de rayos X. Ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxurea, cisplatino y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de cánceres emplea luz visible como el activador de la radiación del agente sensibilizador. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo, pero no limitados a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que se pueden usar junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: 5-fluorouracilo, leucovorina, 5'-amino-5'-desoxitimidina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de glóbulos rojos, perfluorocarbonos (p. ej., Fluosol 10 DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueadores de canales del calcio, pentoxifilina, compuestos antiangiogénicos, hidralacina y LBSO. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos que se pueden usar junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón (alfa, beta, gamma), interleucina 2, irinotecano, paclitaxel, topotecano y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo, pero no limitados a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que se pueden usar junto con quimiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: agentes de metilación, inhibidores de topoisomerasa I y otros agentes quimioterapéuticos tales como cisplatino y bleomicina.

Los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (VII-a) también se pueden usar para detectar o identificar el receptor de PARP, y más en particular PARP-1. Con ese propósito, los compuestos se pueden marcar. Dicho marcador se puede seleccionar del grupo que consiste en un radioisótopo, un marcador del espín, un marcador antigénico, un marcador enzimático un grupo fluorescente o un grupo quimioluminiscente.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal por adición de base o ácido, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración oral, rectal, percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, para ayudar a la solubilidad, por ejemplo. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar soluciones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no provocan un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversos modos, p. ej., como un parche transdérmico, como una pipeta, como una pomada. Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en forma unitaria de dosificación por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación, según se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, se refiere en la presente a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de estas formas de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, bolsas de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharitas, cucharas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de prueba presentados posteriormente en la presente. En general, se contempla que una cantidad eficaz sería de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0,005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de 0,05 a 500 mg, y en particular de 0,1 mg a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

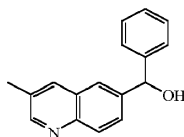
Parte experimental

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

A. Preparación de los compuestos intermedios

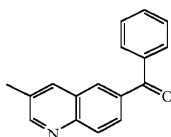
Ejemplo A1

a) Preparación del producto intermedio 1



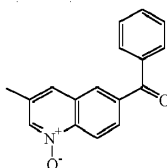
5 Una solución de bromobenceno (0,316 mol) en éter dietílico se añadió gota a gota a una solución de virutas de Mg (0,316 mol) en éter dietílico a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h 30 min. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se añadió gota a gota 3-metil-6-quinolinocarboxaldehído (0,263 mol) en THF (200ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El residuo (65,65 g) se cristalizó en DIPE. El producto se usó sin purificación adicional, dando 45,92 g (70%) del producto intermedio 1.

b) Preparación del producto intermedio 2



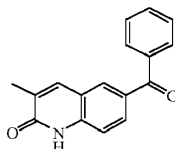
10 Se añadió gota a gota permanganato potásico (0,24 mol) a una solución del producto intermedio 1 (0,16 mol) en DCM (300 ml) y éter tris(2-metoxietílico) de trietanolamina (5ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró a través de celita y se evaporó hasta sequedad, dando 35 g (88%) del producto intermedio 2.

c) Preparación del producto intermedio 3



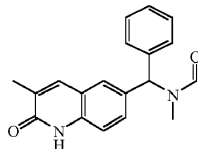
15 Una solución del producto intermedio 2 (0,142 mol) en DCM (200ml) se añadió gota a gota a una solución de ácido 3-cloro-bencenocarboperoico (0,283 mol) en DCM a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla se vertió en agua, se basificó con carbonato potásico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad, dando 32,68g (87%) del producto intermedio 3.

20 d) Preparación del producto intermedio 4



25 Se añadió gota a gota cloruro de tosilo (0,145 mol) a una mezcla del producto intermedio 3 (0,121 mol) en DCM (300ml) y carbonato potásico al 10% (665 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h 30 min. Se añadieron DCM y agua, la mezcla se filtró a través de celita y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El residuo (36,43 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron. El residuo (4,09 g) se cristalizó en 2-propanona, dando 1,67 g (5%) del producto intermedio 4, punto de fusión 264,6°C.

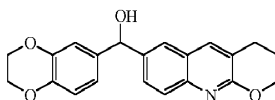
e) Preparación del producto intermedio 5



5 Una mezcla del producto intermedio 4 (0,037 mol) y *N*-metilformamida (1,85 mol) en ácido fórmico (15 ml) se agitó y se calentó a 160°C durante 48 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua de hielo, se basificó con carbonato potásico al 10% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico. Una parte (3 g) del residuo (7 g) se recrystalizó en DCM/éter dietílico, dando 2,15 g del producto intermedio 5, punto de fusión 189,8°C.

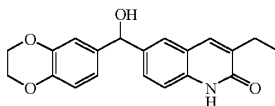
Ejemplo A2

a) Preparación del producto intermedio 6



10 Se añadió gota a gota *n*BuLi 1,6 M en hexano (0,0382 mol) a -60°C bajo flujo de N₂ a una mezcla de 6-bromo-3-etil-2-metoxi-quinolina (0,03 mol) en THF (50ml). La mezcla se agitó a -60°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxaldehído (0,0361 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a -60°C durante 2 horas, a continuación a -40°C durante 1 hora, se vertió en agua e hidróxido amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, dando 10,56 g del producto intermedio 6.

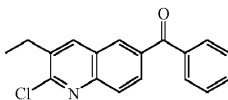
b) Preparación del producto intermedio 7



20 Una mezcla del producto intermedio 6 (0,0398 mol) en ácido clorhídrico 3 N (100 ml) y THF (20 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas, a continuación se vertió en agua de hielo e hidróxido amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en 2-propanona y DIPE, se separó por filtración y se secó, dando 6,2 g (47%) del producto intermedio 7, punto de fusión 232°C.

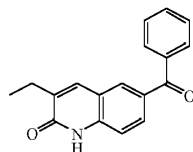
Ejemplo A3

a) Preparación del producto intermedio 8



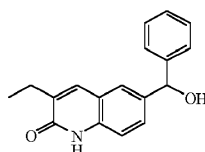
25 Se añadió gota a gota *n*BuLi 1,6 M (0,102 mol) a -78°C a una solución de 6-bromo-2-cloro-3-etil-quinolina (0,085 mol) en THF (200 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota a -78°C una solución de *N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (0,085 mol) en THF (50ml). La mezcla se agitó de -78°C a 0°C durante 2 h 30 min, se hidrolizó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 93/7). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (7,5 g, 30%) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 7,15 g (28%) del producto intermedio 8, punto de fusión 94°C.

b) Preparación del producto intermedio 9



- 5 Una mezcla del producto intermedio 8 (0,169 mol) en ácido clorhídrico 3 N (250 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se separó por filtración. El precipitado se lavó con agua, a continuación con 2-propanona y a continuación con éter dietílico. El producto se usó sin purificación adicional, dando 26 g (55%) del producto intermedio 9.

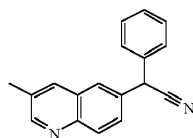
c) Preparación del producto intermedio 10



- 10 Se añadió en porciones a 0°C bajo N₂ hidrobórato sódico (0,018 mol) a una solución del producto intermedio 9 (0,018 mol) en MeOH (100ml), la mezcla se agitó a 5°C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua de hielo y se separó por filtración. El precipitado se lavó con 2-propanona y éter dietílico y se recrystalizó en 2-propanona/MeOH, dando 2,6 g (52%) del producto intermedio 10, punto de fusión 235,7°C.

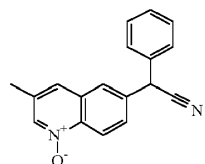
Ejemplo A4

- 15 a) Preparación del producto intermedio 11



- 20 Se añadieron a 0°C sal potásica de 2-metil-2-propanol (0,21 mol) y a continuación MeOH (10,5 ml) a una solución de isocianuro de tosilmetilo (0,085 mol) en DMSO (300 ml). Se añadió a 5°C el producto intermedio 2 (0,06 mol) y la mezcla se agitó a 5°C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua de hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 3 N y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recrystalizó en éter dietílico, dando 6,3 g (40%) del producto intermedio 11.

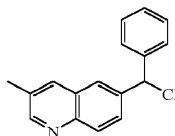
b) Preparación del producto intermedio 12



- 25 Una solución de ácido 3-cloro-bencenocarboperoxoico (0,048 mol) en DCM se añadió a 0°C a una solución del producto intermedio 11 (0,024 mol) en DCM y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se lavó con carbonato potásico al 10% y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó, dando 6,28 g (94%) del producto intermedio 12.

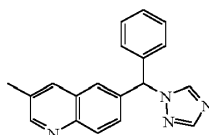
Ejemplo A5

a) Preparación del producto intermedio 13



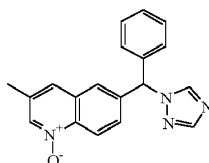
- 5 Una solución de producto intermedio 1 (0,08 mol) en DCM (300 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,4 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en agua de hielo, se basificó con hidróxido amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El producto se usó sin purificación adicional, dando 21,5 g of producto intermedio 13.

b) Preparación del producto intermedio 14



- 10 Una mezcla del producto intermedio 13 (0,08 mol), 1-*H*-1,2,4-triazol (0,24 mol) y carbonato potásico (0,24 mol) en acetonitrilo (200 ml) se agitó y se calentó a 80°C durante 48 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El residuo (25,22 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 97/3). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron, dando 14,3 g (60%) del producto intermedio 14.
- 15

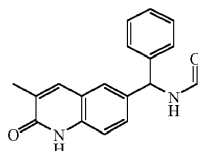
c) Preparación del producto intermedio 15



- 20 Una solución de producto intermedio 14 (0,043 mol) y ácido 3-cloro-bencenocarboperoxoico (0,086 mol) en DCM (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en agua, se basificó con hidróxido amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El producto se usó sin purificación adicional, dando 14 g del producto intermedio 15.

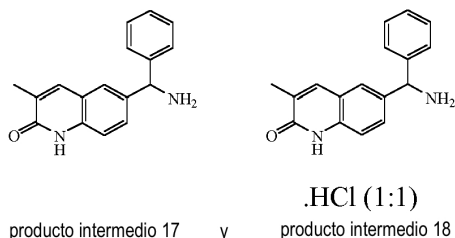
Ejemplo A6

a) Preparación del producto intermedio 16



- 25 Una mezcla del producto intermedio 4 (0,076 mol) en formamida (300 ml) y ácido fórmico (100 ml) se agitó a 160°C durante un fin de semana y se vertió en agua de hielo. El precipitado se filtró, se enjuagó con agua y a continuación con éter dietílico y se secó. El residuo se cristalizó en DCM/MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 14,5 g (65%) del producto intermedio 16, punto de fusión >260°C.

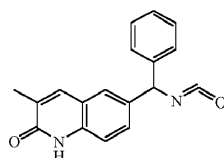
b) Preparación del producto intermedio 17 y 18



5 Una mezcla del producto intermedio 16 (0,044 mol) en ácido clorhídrico 6 N (290 ml) se agitó a 100°C durante 4 horas y 30 minutos y a continuación se llevó hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con agua, a continuación con éter dietílico y se secó, dando 13,5 g (100%) del producto intermedio 18 como una sal de monohidrocloruro, punto de fusión >260°C. Parte de esta fracción (11,8 g) se basificó con hidróxido sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, dando 9,95 g del producto intermedio 17.

10 Ejemplo A7

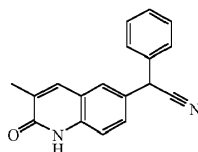
Preparación del producto intermedio 19



15 Una mezcla de 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,0794 mol) en THF (100ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió lentamente una mezcla del producto intermedio 18 (0,0265 mol) en THF (100 ml)). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se usó sin purificación adicional, dando 7,7 g (100%) del producto intermedio 19.

Ejemplo A8

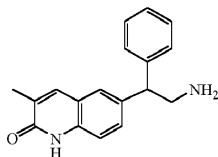
a) Preparación del producto intermedio 20



20 Una mezcla del producto intermedio 12 (0,022 mol) y cloruro de tosilo (0,033 mol) en carbonato potásico al 10% (100 ml)) y DCM (100 ml)) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó. El residuo se recrystalizó en éter dietílico, dando 5 g (84%) del producto intermedio 20, punto de fusión 227,5°C.

25

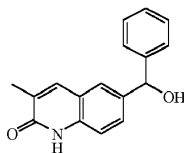
b) Preparación del producto intermedio 21



- 5 El producto intermedio 20 (0,015 mol) en MeOH/NH₃ 7 N (100 ml) se hidrogenó con níquel Raney (4 g) como un catalizador a temperatura ambiente a lo largo de un período de 6 h bajo una presión de 3 bar y el matraz se barrió con N₂. Después de la captación de H₂ (2 eq), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron, dando 3 g (73%) del producto intermedio 21.

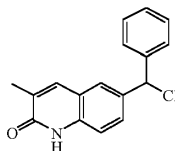
Ejemplo A9

10 a) Preparación del producto intermedio 22



- 15 Se añadió en porciones a 5°C bajo N₂ hidrobórato sódico (0,15 mol) a una mezcla del producto intermedio 4 (0,075 mol) en MeOH (500 ml) y THF (500ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó. Una parte (3 g) del residuo (36,82 g, 92%) se recrystalizó en éter dietílico y THF, dando 2 g del producto intermedio 22, punto de fusión 237,7°C.

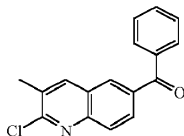
b) Preparación del producto intermedio 23



- 20 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (10 ml) a una solución del producto intermedio 22 (0,0162 mol) en DCM (200 ml) a 0°C. Cuando la adición era completa, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se evaporó a vacío y el producto se usó sin purificación adicional, dando 4,6 g (100%) del producto intermedio 23.

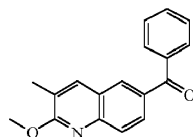
Ejemplo A10

25 a) Preparación del producto intermedio 24



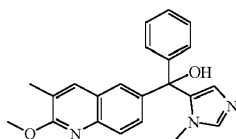
- 30 Una mezcla del producto intermedio 4 (0,076 mol) en cloruro de fosforilo (60 ml) se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, el residuo se recogió en hielo, se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, dando 18 g (86%) del producto intermedio 24.

b) Preparación del producto intermedio 25



5 Se añadió metilato sódico (0,16 mol) a una solución de producto intermedio 24 (0,035 mol) en MeOH (100ml) y la mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua de hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico, dando 7 g (72%) del producto intermedio 25.

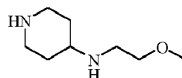
c) Preparación del producto intermedio 26



10 Se añadió lentamente a -70°C bajo flujo de N₂ n-BuLi (0,0539 mol) a una solución de 1-metil-1H-imidazol (0,0539 mol) en THF (80 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min. Se añadió clorotrietilsilano (0,0539 mol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y a continuación se enfrió hasta -70°C. Se añadió lentamente n-BuLi (0,0539 mol). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, a continuación se dejó calentar hasta -15°C y se enfrió hasta -70°C. Se añadió una solución de producto intermedio 25 (0,0414 mol) en THF (50 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió
15 agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (28 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 96,5/3,5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 9,7 g (65%) del producto intermedio 26.

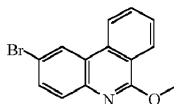
Ejemplo A11

20 a) Preparación del producto intermedio 27



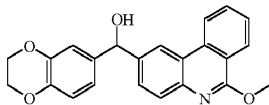
Una mezcla de N-(2-metoxietil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinamina (0,0402 mol) en etanol (100ml) se hidrogenó a 40°C durante 2 horas en una y a continuación a temperatura ambiente bajo una presión de 3 bar durante 3 horas con Pd/C al 10% (1 g) como un catalizador. Después de la captación de H₂ (1 equiv), el catalizador se filtró a través de
25 celita, se lavó con etanol y el filtrado se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, dando 6,5 g (99%) del producto intermedio 27.

b) Preparación del producto intermedio 28



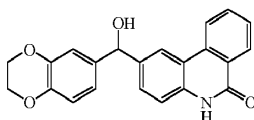
30 Se añadió metilato sódico al 30% en MeOH (138 ml) a una mezcla de 2-bromo-6-cloro-fenantridina (0,124 mol) en MeOH (413 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante la noche, a continuación se vertió en hielo y se extrajo con DCM. El precipitado se separó por filtración y se secó. El filtrado se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (19,7 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 µm) (eluyente: DCM/ciclohexano 30/70). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 9,6 g
35 (27%) del producto intermedio 28.

c) Preparación del producto intermedio 29



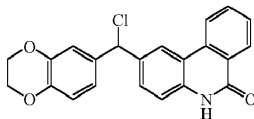
- 5 Se añadió gota a gota a -78°C bajo flujo de N_2 $n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,028 mol) a una mezcla del producto intermedio 28 (0,014 mol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una mezcla de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxaldehído (0,0305 mol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, se hidrolizó y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (11,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, dando: 4 g (77%) del producto intermedio 29.

10 d) Preparación del producto intermedio 30



- 15 Una mezcla del producto intermedio 29 (0,0107 mol) en ácido clorhídrico 3 N (40 ml) y THF (10 ml)) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche y se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 3,7 g (97%) del producto intermedio 30.

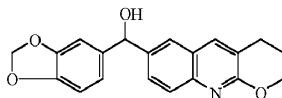
e) Preparación del producto intermedio 31



- 20 Se añadió cloruro de tionilo (10 ml) a temperatura ambiente a una mezcla del producto intermedio 30 (0,0028 mol) en DCM (10 ml)). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto se usó sin purificación adicional, dando 1,3 g (cuant.) del producto intermedio 31.

Ejemplo A12

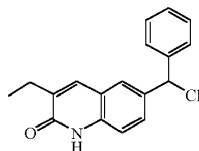
Preparación del producto intermedio 32



- 25 Se añadió lentamente a -78°C bajo flujo de N_2 $n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,0451 mol) a una solución de 6-bromo-3-etil-2-metoxiquinolona (0,0376 mol) en THF (200 ml). La mezcla se agitó durante 90 min y se enfrió de nuevo hasta -78°C . Se añadió lentamente una mezcla de piperonaldehído (0,0376 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, se vertió en agua y cloruro amónico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (14,9 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 1 g del producto intermedio 32, punto de fusión 116°C .
- 30

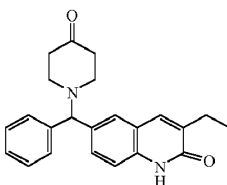
Ejemplo A13

a) Preparación del producto intermedio 33



5 Se añadió gota a gota a 10°C bajo N₂ cloruro de tionilo (0,069 mol) a una solución de producto intermedio 10 (0,0183 mol) en DCM (50 ml) y la mezcla se agitó a 10°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en DCM. La mezcla se alcalinizó con carbonato potásico al 10% y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó, dando 5,10 g (94%) del producto intermedio 33.

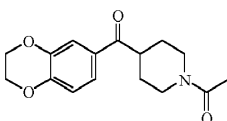
b) Preparación del producto intermedio 34



10 Una mezcla de hidrócloruro de 4,4-piperidinediol (0,1974 mol) y carbonato potásico (0,396 mol) en DMF (150 ml) se agitó a 40°C bajo flujo de N₂ durante 15 min y a continuación se añadió rápidamente a 40°C bajo flujo de N₂ a una solución del producto intermedio 33 (0,0987 mol) en DMF (150ml)). La mezcla se agitó bajo flujo de N₂ durante 12 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en agua y DCM, se lavó con ácido clorhídrico 3 N y se decantó. La capa acuosa se basificó con hidróxido amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (17 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/25/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en 2-propanona/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 3,2 g del producto intermedio 34.

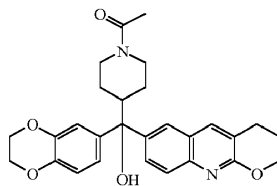
Ejemplo A14

a) Preparación del producto intermedio 35



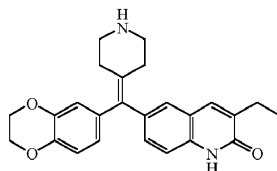
25 Se añadió lentamente a 5°C cloruro de 1-acetil-4-piperidinocarbonilo (0,1227 mol) a una mezcla de cloruro de aluminio (0,2699 mol) en 1,2-dicloroetano (25 ml). La mezcla se calentó hasta 65°C. Se añadió 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,18405 mol). La mezcla se agitó a 65°C durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (44,44 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 µm) (eluyente: DCM/MeOH 97,5/2,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Parte (0,2 g) del residuo (27 g, 76%) se cristalizó en MEK y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando el producto intermedio 35, punto de fusión 102°C.

b) Preparación del producto intermedio 36



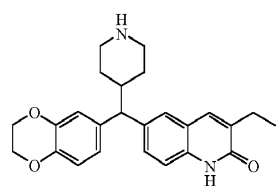
- Se añadió lentamente a -78°C bajo flujo de N_2 $n\text{BuLi}$ 1,6 M en hexano (0,09 mol) a una solución de 6-bromo-3-etil-2-metoxiquinolona (0,075 mol) en THF (200 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora. Una mezcla del producto intermedio 35 (0,075 mol) en THF (100ml) se añadió gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó a -30°C durante 2 horas, se vertió en agua y cloruro amónico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (37,1 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,15). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,8 g del producto intermedio 36, punto de fusión 114°C .

c) Preparación del producto intermedio 37



- Una mezcla del producto intermedio 36 (0,0504 mol) en ácido clorhídrico 3 N (400ml) y THF (200ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 12 horas, a continuación se vertió en agua de hielo, se basificó con hidróxido amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 90/10/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 7,45 g (37%) del producto intermedio 37, punto de fusión 249°C .

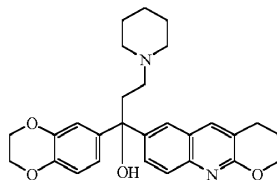
d) Preparación del producto intermedio 38



- Una mezcla del producto intermedio 37 (0,015 mol) en MeOH (100 ml) se hidrogenó a 50°C bajo 20 bar de presión durante 15 horas con Pd/C al 10% (1,3 g) como un catalizador. Después de la captación de H_2 , el catalizador se separó por filtración. La hidrogenación se continuó. Después de la captación de H_2 , el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo (5,4 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 85/15/1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 3,5 g (54%) del producto intermedio 38.

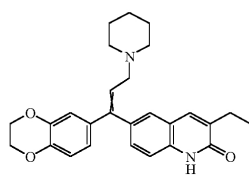
Ejemplo A15

a) Preparación del producto intermedio 39

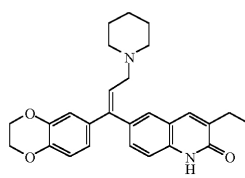


Se añadió a -78°C bajo flujo de N_2 $n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,02986 mol) a una solución de 6-bromo-3-etil-2-metoxiquinolona (0,02488 mol) en THF (120 ml). La mezcla se agitó a -30°C durante 1 hora y se enfrió de nuevo hasta -70°C . Se añadió lentamente una mezcla de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(1-piperidinil)-1-propanona (0,02488 mol) en THF (60 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se vertió en agua y cloruro amónico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (14,92 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 94/6/0,1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 7,2 g (63%) del producto intermedio 39.

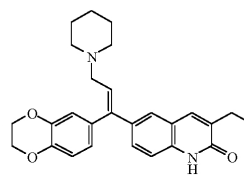
b) Preparación del producto intermedio 40, 41 y 42.



producto intermedio 40
(mezcla de isómeros E + Z)



producto intermedio 41
(isómero E)

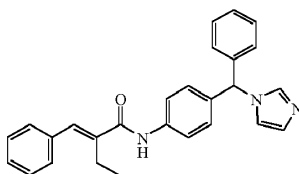


producto intermedio 42
(isómero Z)

Una mezcla del producto intermedio 39 (0,0123 mol) en ácido clorhídrico 6N (95 ml) y THF (38ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo, se basificó con una solución concentrada de hidróxido amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (13,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 94/6/0,5). Se recogieron tres fracciones deseadas y sus disolventes se evaporaron, dando 2,1 g de F1 (isómero E), 2 g de F2 (isómero Z) y 0,67 g del producto intermedio 40 (mezcla de isómeros E+Z). Las fracciones tanto F1 como F2 se cristalizaron en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,7 g del producto intermedio 41 (E) y 0,7 g del producto intermedio 42 (Z).

Ejemplo A16

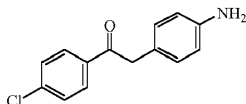
Preparación del producto intermedio 43



Se añadió a 0°C cloruro de α -etilcinamoilo (0,107 mol) a una solución de 4-(1H-imidazol-1-ilfenilmetil)-bencenamina (0,089 mol) en piridina (20 ml) y DCM (150 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, el residuo se basificó con hidróxido amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El producto se usó sin purificación adicional, dando producto intermedio 43.

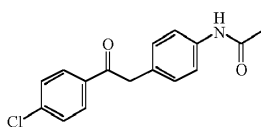
Ejemplo A17

a) Preparación del producto intermedio 44



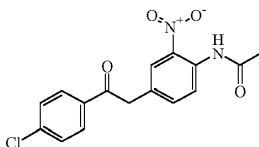
- 5 Se añadió níquel Raney (25 g) a una solución de 1-(4-clorofenil)-2-(4-nitrofenil)-etanona (0,09064 mol) en MeOH (500 ml). La mezcla se agitó bajo presión reducida (3 bar) durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción caliente se separó por filtración. El disolvente se evaporó, dando el producto intermedio 44.

b) Preparación del producto intermedio 45



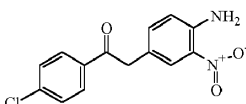
- 10 Se añadió gota a gota anhídrido de ácido acético (71,5 ml) a una solución del producto intermedio 44 (0,252 mol) en DCM (600 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se vertió en agua de hielo, se neutralizó con hidróxido amónico concentrado se decantó, se lavó, se secó y el disolvente se evaporó, dando 72 g (99%) del producto intermedio 45, punto de fusión 190°C.

c) Preparación del producto intermedio 46



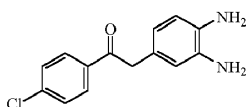
- 20 Se añadió en porciones ácido nítrico (fumante) (39,6 ml) a una mezcla del producto intermedio 45 (0,25 mol) en anhídrido de ácido acético (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, la mezcla se vertió en agua de hielo, se neutralizó con hidróxido amónico concentrado, se separó por filtración, se lavó con MEK y se secó, dando 47 g (56,5%) del producto intermedio 46, punto de fusión 145°C.

d) Preparación del producto intermedio 47



- 25 Una mezcla del producto intermedio 46 (0,1202 mol) en ácido clorhídrico 3 N (100ml) y THF (300ml) se agitó a 60°C durante 12 horas, se vertió en agua y se extrajo tres veces con DCM (3x80 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, dando 34 g (97%) del producto intermedio 47, punto de fusión 112°C.

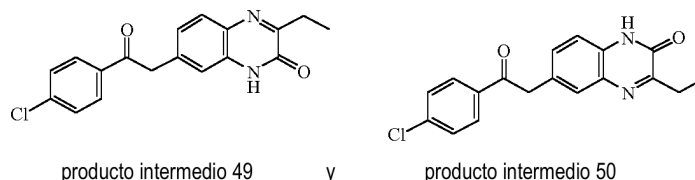
e) Preparación del producto intermedio 48



- 30 Una mezcla del producto intermedio 47 (0,0103 mol) en MeOH (350ml) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo una presión de 3 bar durante 90 min con níquel Raney (34 g) como un catalizador. Después de la captación de H₂ (3

equiv), el catalizador se filtró a través de celita, se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó, dando 23 g (75%) del producto intermedio 48, punto de fusión 128°C.

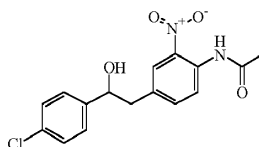
f) Preparación de los productos intermedios 49 y 50



- 5 Una mezcla del producto intermedio 48 (0,0882 mol) en agua (160 ml) se agitó a 0°C. Se añadió en porciones a 0°C una solución de ácido 2-oxo-butanoico (0,112 mol) en ácido acético (70 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en agua e hidróxido sódico 3 N y se extrajo con DCM y MeOH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (33 g) se disolvió en DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1. Un precipitado se separó por filtración (*) y se cristalizó dos veces en MeOH y DCM. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,64 g (3%) del producto intermedio 49, punto de fusión 228°C. (*) El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en 2-propanona y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 1,5 g (5%) del producto intermedio 50, punto de fusión 236°C.

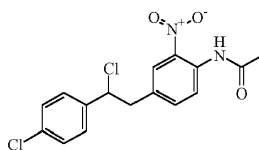
15 Ejemplo A18

a) Preparación del producto intermedio 51



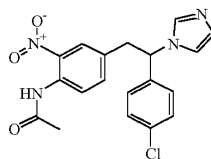
- 20 Se añadió en porciones hidrobórato sódico (0,0141 mol) a una solución del producto intermedio 46 (0,141 mol) en MeOH (500 ml) enfriada hasta 10°C. A continuación, se añadió agua y el precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, dando 44 g de (93,2%) del producto intermedio 51.

b) Preparación del producto intermedio 52



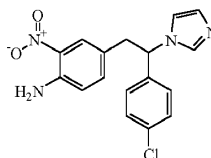
- 25 Se añadió trietilamina (36,6 ml) a una solución de producto intermedio 51 (0,131 mol) en DCM (400 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (20,35 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se vertió en agua de hielo, se decantó, se lavó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó, dando 58 g (100%) del producto intermedio 52.

c) Preparación del producto intermedio 53



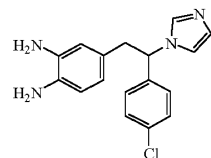
- 5 Una mezcla del producto intermedio 52 (0,131 mol) en acetonitrilo (400 ml), 1*H*-imidazol (0,658 mol) y carbonato potásico (89,06 g) se agitó a 80°C durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad y a continuación el residuo se recogió en DCM, se decantó, se lavó, se secó y el disolvente se evaporó. El residuo (35 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2) dando 13 g (27,6%) del producto intermedio 53, punto de fusión 131°C.

d) Preparación del producto intermedio 54



- 10 Una mezcla del producto intermedio 53 (0,0352 mol) en hidróxido sódico 2 N (130 ml) y etanol (13 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, a continuación la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE/2-propanona y el precipitado resultante se recogió, dando 10 g (82,8 %) del producto intermedio 54, punto de fusión 153°C.

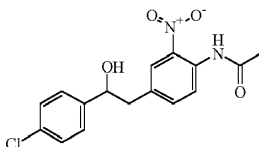
15 e) Preparación del producto intermedio 55



- 20 Una mezcla del producto intermedio 54 (0,0292 mol) en MeOH (100 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 1 hora con níquel Raney (10 g) como un catalizador. Después de la captación de H₂ (3 equiv.), la solución se filtró sobre un recorrido de celita y el disolvente se evaporó (vac.), dando 9,1 g del producto intermedio 55 (usado como tal en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional).

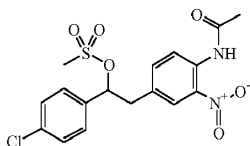
Ejemplo A19

a) Preparación del producto intermedio 56



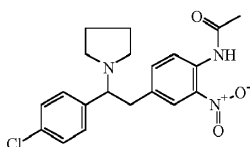
- 25 Se añadió en porciones hidrobórato sódico (0,0141 mol) a una solución del producto intermedio 46 (0,141 mol) en MeOH (500 ml) enfriada hasta 10°C. A continuación, se añadió agua y el precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, dando 44 g (93,2%) del producto intermedio 56.

b) Preparación del producto intermedio 57



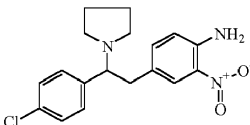
5 Se añadió lentamente a 0°C cloruro de metilsulfonilo (0,048 mol) a una solución del producto intermedio 56 (0,0239 mol) y trietilamina (0,048 mol) en DCM (80 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de un período de 4 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto se usó sin purificación adicional, dando el producto intermedio 57.

c) Preparación del producto intermedio 58



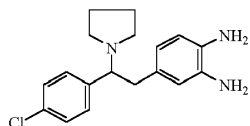
10 Una mezcla del producto intermedio 57 (0,0291 mol), pirrolidina (0,0871 mol) y carbonato potásico (0,0868 mol) en acetonitrilo (150 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 12 horas, a continuación se enfrió, se filtró, se lavó con acetonitrilo, se filtró de nuevo y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (12 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 1,7 g (15%) del producto intermedio 58.

15 d) Preparación del producto intermedio 59



Una mezcla del producto intermedio 58 (0,00438 mol) en hidróxido sódico 3N (80 ml) y etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, dando 1,2 g (80%) del producto intermedio 59.

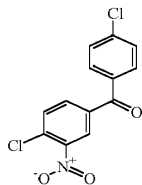
20 e) Preparación del producto intermedio 60



25 Una mezcla del producto intermedio 59 (0,00347 mol) en MeOH (80 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo 3 bar de presión durante 30 min con níquel Raney (1,2 g) como un catalizador. Después de la captación de H₂ (3 equiv), el catalizador se filtró a través de celita, se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, dando 0,98 g de producto intermedio 60.

Ejemplo A20

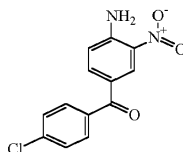
a) Preparación del producto intermedio 61



5 Reacción (I): Una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (0,125 mol) en cloruro de tionilo (30 ml) y cloroformo (60 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 4,5 horas y a continuación la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar el Residuo (I).

10 Reacción (II): El Residuo (I) se disolvió en clorobenceno (65 ml) y la solución resultante se añadió gota a gota bajo enfriamiento (baño de hielo) a una suspensión agitada de cloruro de aluminio (0,188 mol) en clorobenceno (65 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se vertió en agua de hielo y a continuación se extrajo con DCM. El extracto se lavó con una solución de NaHCO_3 y con agua, a continuación se secó (MgSO_4) y se concentró (vac.) hasta sequedad. El residuo se cristalizó en 2-propanol y el producto deseado se recogió, dando 23,7 g del producto intermedio 61, punto de fusión $83,4^\circ\text{C}$.

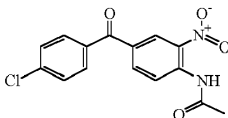
b) Preparación del producto intermedio 62



15 Una mezcla del producto intermedio 61 (0,06 mol) y NH_3 (10 g) en MeOH (180 ml) y dióxido de tiofano (20 ml) se calentó durante la noche en un tubo de presión a $120\text{--}130^\circ\text{C}$, a continuación el MeOH se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se agitó en una solución diluida de ácido clorhídrico a ebullición. La mezcla se enfrió y el precipitado resultante se separó por succión, a continuación se lavó con agua y se recrystalizó en etanol.

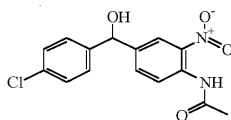
20 Finalmente, el producto deseado se recogió, dando 12 g (72,3%) del producto intermedio 62, punto de fusión $200,9^\circ\text{C}$.

c) Preparación del producto intermedio 63



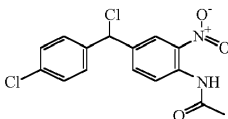
25 Una mezcla del producto intermedio 62 (0,0686 mol) en DCM (200 ml) y cloruro de acetilo (20 ml) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y a continuación el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en éter dietílico (50 ml), a continuación el producto deseado se separó por filtración y se secó, dando 21,6 g (99%) del producto intermedio 63, punto de fusión 138°C .

d) Preparación del producto intermedio 64



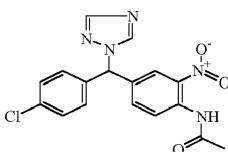
30 Una mezcla del producto intermedio 63 (0,066 mol) en MeOH (200 ml) se agitó a 0°C y se añadió gota a gota una solución de hidrobórato sódico (0,066 mol) en agua, a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se extrajo con DCM/MeOH/ H_2O y el extracto se secó (MgSO_4). Finalmente, el disolvente se evaporó y el producto deseado se recogió, dando 20,4 g (97%) del producto intermedio 64, punto de fusión 198°C .

e) Preparación del producto intermedio 65



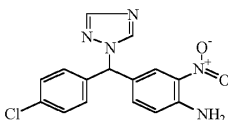
5 En un matraz de reacción de 3 bocas (500 ml), equipado con un embudo de adición y un termómetro, una mezcla del producto intermedio 64 (0,062 mol) y trietilamina (0,125 mol) en DCM (200 ml) se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (0,125 mol) manteniendo la temperatura a 0-5°C, a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se vertió en agua (1000 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó, dando 18 g (aceite, 85 %) del producto intermedio 65.

f) Preparación del producto intermedio 66



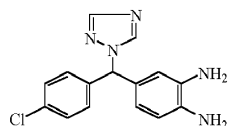
10 Una mezcla del producto intermedio 65 (0,0490 mol), 1H-1,2,4-triazol (0,265 mol) y carbonato potásico (0,267 mol) en acetonitrilo (200 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 2 horas, a continuación el disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución
15 sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 14 g (71 %) del producto intermedio 66.

g) Preparación del producto intermedio 67



20 Una mezcla del producto intermedio 66 (0,0376 mol) en ácido clorhídrico 3 N (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se añadió agua (200 ml), a continuación la mezcla de reacción se neutralizó con carbonato potásico y se extrajo con DCM/MeOH. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo (12 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 7,2 g (58%) del producto intermedio 67.

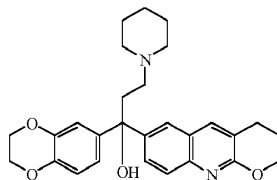
h) Preparación del producto intermedio 68



25 Una mezcla del producto intermedio 67 (0,0218 mol) en MeOH (100 ml) se hidrogenó durante 1 hora con níquel Raney (7 g) como un catalizador. Después de la captación de H₂ (3 equiv.), el H₂ se barrió con N₂ y el catalizador se filtró sobre celita. El residuo resultante se usó como tal en la siguiente etapa de reacción, dando 6,54 g del producto
30 intermedio 68.

Ejemplo A21

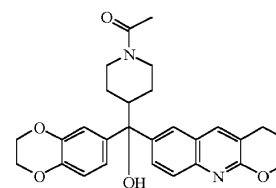
Preparación del producto intermedio 69



- Se añadió a -78°C bajo flujo de N_2 $n\text{BuLi}$ 1,6M (0,02986 mol) a una solución de 6-bromo-3-etil-2-metoxi-quinolina (0,02488 mol) en THF (120 ml). La mezcla se agitó a -30°C durante 1 hora y se enfrió de nuevo hasta -70°C . Se añadió lentamente una mezcla de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(1-piperidinil)-1-propanona (0,02488 mol) en THF (60 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se vertió en agua y cloruro amónico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (14,92 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 94/6/0,1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, dando: 7,2g (63%) del producto intermedio 69.

Ejemplo A22

Preparación del producto intermedio 70



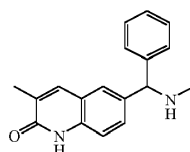
- Se añadió lentamente a -78°C bajo flujo de N_2 $n\text{BuLi}$ 1,6M en hexano (0,09 mol) a una solución de 6-bromo-3-etil-2-metoxi-quinolina (0,075 mol) en THF (200 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota a -78°C una mezcla de 1-acetil-4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)carbonil]-piperidina (0,075 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a -30°C durante 2 horas, se vertió en agua y cloruro amónico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (37,1 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,15). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,8 g del producto intermedio 70, punto de fusión 114°C .

B. Preparación de los compuestos finales

- Algunos de los compuestos finales en las preparaciones posteriores son ejemplos ilustrativos.

Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1

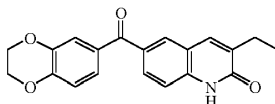


- Una mezcla del producto intermedio 5 (0,013 mol) en ácido clorhídrico 6N (40 ml) y 2-propanol (40ml) se agitó y se calentó a 80°C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua de hielo, se basificó con NH_4OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se separó por filtración y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH

97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron. El residuo (3,9 g) se cristalizó en EtOAc, dando 2,47 g (27%) of compuesto 1, punto de fusión 174,3°C.

Ejemplo B2

Preparación del compuesto 2



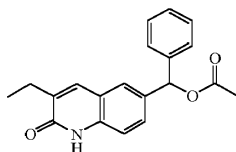
5

Se añadió a 0°C ácido sulfúrico (1 ml) a una solución de óxido de cromo(VI) (0,01186 mol) en agua (2,2 ml). A continuación, la mezcla se añadió a 0°C a una suspensión del producto intermedio 7 (0,00593 mol) en 2-propanona (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en una solución de carbonato potásico acuoso al 10% y se extrajo con DCM. El precipitado se separó por filtración y se lavó con una mezcla a ebullición de DCM y MeOH (50/50). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,69 g del compuesto 2, punto de fusión 255°C.

10

Ejemplo B3

Preparación del compuesto 3



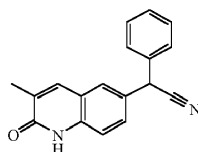
15

Una mezcla del producto intermedio 10 (0,01432 mol) en anhídrido de ácido acético (50 ml) se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo, se basificó con hidróxido amónico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico, dando 1,65 g (36%) del compuesto 3, punto de fusión 168,2°C.

20

Ejemplo B4

Preparación del compuesto 4

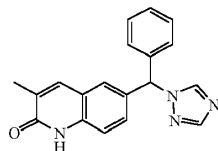


25

Una mezcla del producto intermedio 12 (0,022 mol) y cloruro de tosilo (0,033 mol) en carbonato potásico al 10% (100 ml) y DCM (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó. El residuo se recrystalizó en éter dietílico, dando 5 g (84%) del compuesto 4, punto de fusión 227,5°C.

Ejemplo B5

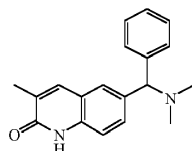
Preparación del compuesto 5



- Una solución de producto intermedio 15 (0,044 mol) en anhídrido de ácido acético (100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 12 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en agua, se basificó con hidróxido amónico y se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El residuo (13,49 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron. El residuo (3 g, 22%) se añadió a una solución de carbono activado y MeOH. La mezcla se agitó, se filtró a través de celita y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en MEK, dando 1,77g (13%) del compuesto 5, punto de fusión 254,2°C.

Ejemplo B6

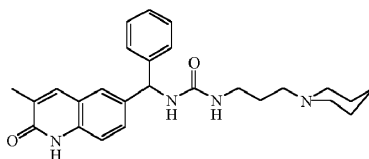
Preparación del compuesto 6



- Se añadieron formaldehído (0,189 mol) y cianotrihidroborato sódico (0,028 mol) a una mezcla del producto intermedio 17 (0,00945 mol) en acetonitrilo (50 ml). Se añadió cuidadosamente a lo largo de un período de 10 min. ácido acético (0,019 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo con éter dietílico y se lavó con hidróxido sódico 3 N. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se separó por filtración y se evaporó. El residuo se recrystalizó en 2-propanona, dando 1,6 g (76%) del compuesto 6, punto de fusión 226,7°C.

Ejemplo B7

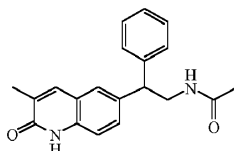
Preparación del compuesto 7



- Se añadió 1-piperidinopropanamina (0,0794 mol) a una solución del producto intermedio 19 (0,0265 mol) en THF (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se lavó varias veces con agua y se recogió en DCM/MeOH 98/2. La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (4 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 90/10/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con éter dietílico y se secó. El residuo (2,8 g) se recogió en carbonato potásico 10% y DCM y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,2 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 1,85 g (16%) del compuesto 7 como hidrato (1:1).

Ejemplo B8

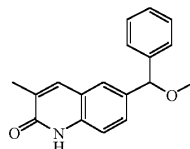
Preparación del compuesto 8



- 5 Se añadió a 0°C cloruro de acetilo (0,012 mol) en DCM a una solución del producto intermedio 21 (0,01 mol) en DCM (52 ml) y piridina (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N, a continuación con carbonato potásico acuoso al 10%, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó. El residuo (3,02 g) se recrystalizó en EtOAc y éter dietílico, dando 1,7 g (51 %) del compuesto 8, punto de fusión 206,2°C.

Ejemplo B9

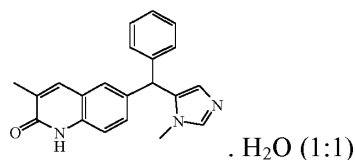
- 10 Preparación del compuesto 9



- 15 Una solución del producto intermedio 23 (0,0088 mol) en MeOH (50 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a vacío. El residuo se recogió en EtOAc/DCM/MeOH y se agitó con carbono activado. El precipitado se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó. El residuo se recrystalizó en DCM/MeOH, dando 1,5 g (62%) del compuesto 9, punto de fusión 207,3°C.

Ejemplo B10

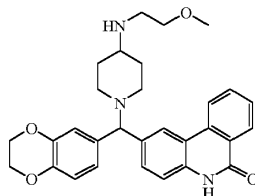
Preparación del compuesto 10



- 20 Se añadieron ácido clorhídrico 12 N (20 ml) y cloruro de estaño(II) (0,0888 mol) a una mezcla del producto intermedio 26 (0,0148 mol) en ácido acético (80 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 24 horas, se vertió en agua, se basificó con hidróxido amónico, se filtró a través de celita y se enjuagó con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (4,86 g) se cristalizó en 2-propanona y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (4,05 g ,83%,) se recogió en DCM. La mezcla se lavó con agua y se filtro a través de celita. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (3,46 g) se cristalizó en 2-propanona y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 2,71 g del compuesto 10 como hidrato (1:1), punto de fusión 240°C.
- 25

Ejemplo B11

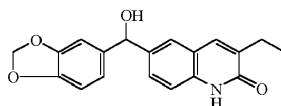
Preparación del compuesto 11



- 5 Una mezcla del producto intermedio 31 (0,0028 mol), el producto intermedio 27 (0,0056 mol) y carbonato potásico (0,0084 mol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,1 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 94/6/0,2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,6 g, 43%) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,201 g (14%) del compuesto 11, punto de fusión 116°C.

10 Ejemplo B12

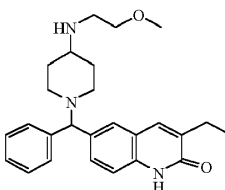
Preparación del compuesto 12



- 15 Una mezcla del producto intermedio 32 (0,0235 mol) en ácido clorhídrico 3 N (132ml) y THF (80ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua de hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y con éter dietílico y se secó. Parte (1 g) del residuo (5,7 g) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó, dando 0,5 g del compuesto 12, punto de fusión 211°C.

Ejemplo B13

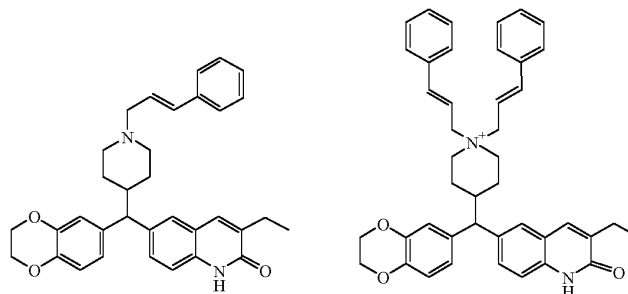
Preparación del compuesto 13



- 20 Se añadió en porciones cianotrihidroborato sódico (0,0147 mol) a una solución del producto intermedio 34 (0,0147 mol) y 2-metoxi-etanamina (0,0176 mol) en MeOH (80 ml), mientras se agitaba a 0°C bajo flujo de N₂. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de un período de 30 min., a continuación se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM (2x100 ml). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,3). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se dejó cristalizar. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo se recrystalizó en éter dietílico y éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 2,1 g (34%) del compuesto 13.
- 25

Ejemplo B14

Preparación del compuesto 14 y 15



compuesto 14

y

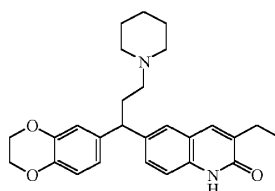
compuesto 15

(E,E) . H₂O (1:1)

- Una mezcla del producto intermedio 38 (0,001409 mol), (3-cloro-1-propenil)-benceno (0,00183 mol) y carbonato potásico (0,00507 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70°C durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2,95 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,1 y 80/20/0,5). Se recogieron dos fracciones y sus disolventes se evaporaron, dando 0,24 g de F1 (33%) y 0,5 g de F2 (53%). F1 se cristalizó en 2-propanona y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,16 g del compuesto 14, punto de fusión 107°C. F2 se cristalizó en 2-propanona y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (0,38 g) se recogió en HCl (3 N). La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad, dando 0,25 g del compuesto 15, punto de fusión 198°C.

Ejemplo B15

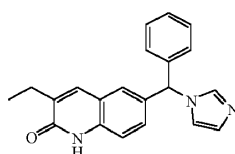
- 15 Preparación del compuesto 16



- Una mezcla del producto intermedio 40 (0,00836 mol) en MeOH (60 ml) se hidrogenó bajo una presión de 3 bar durante 15 horas con Pd/C al 10% (0,36 g) como un catalizador. Después de la captación de H₂ (1 equiv), el catalizador se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo (3,4 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y sus disolventes se evaporaron. El residuo (1,8 g, 50%) se cristalizó en MEK y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando compuesto 16, punto de fusión 181°C.

Ejemplo B16

Preparación del compuesto 17

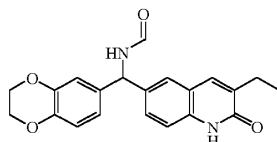


- Una mezcla del producto intermedio 43 (0,088 mol) y clorobenceno (1,162 mol) en cloruro de aluminio (300 ml) se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua de hielo, se basificó con hidróxido amónico, se filtró a

través de celita y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El residuo (49,35 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron. El residuo (4,1 g, 14%) y Norit en MeOH se agitaron a 50°C. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en $\text{MEK}/\text{DIPE}/\text{MeOH}$, dando 2,58 g (9%) del compuesto 17, punto de fusión 220,1°C.

Ejemplo B17

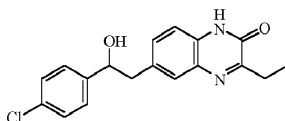
Preparación del compuesto 18



Una mezcla del compuesto 2 (0,0089 mol) en ácido fórmico (11,3 ml) y formamida (3 ml) se agitó a 160°C durante 15 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron de nuevo ácido fórmico (11,3 ml) y formamida (3 ml). La mezcla se agitó a 160°C durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua de hielo y se basificó con una solución concentrada de hidróxido amónico. Se añadió DCM. El precipitado se separó por filtración y se recogió en agua y MeOH. La mezcla se agitó durante 20 min. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 1,55 g (48%) del compuesto 18, punto de fusión >260°C.

Ejemplo B18

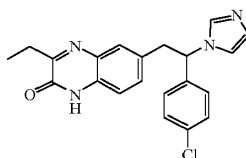
Preparación del compuesto 19



Se añadió lentamente a 0°C bajo flujo de N_2 tetrahidroborato sódico (0,0292 mol) a una suspensión de [mezcla (0,024 mol) del producto intermedio 49 (0,012 mol) y el producto intermedio 50 (0,012 mol)] en MeOH (80 ml) y THF (80 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (7,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: $\text{DCM}/2\text{-propanol}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (5 g) se separó en sus isómeros mediante cromatografía en columna sobre C 18 (columna: HYPERSIL® C 18 10 μm) (eluyente: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 68/32). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (2g, 25%) se cristalizó en MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 2 g of compuesto 19, punto de fusión 204°C.

Ejemplo B19

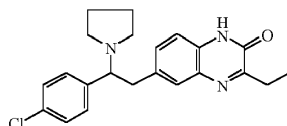
Preparación del compuesto 20



Una solución del producto intermedio 55 (0,02 mol) en agua (100 ml) se agitó a 0°C y a continuación se añadió gota a gota una solución de ácido propionilfórmico (0,029 mol) en ácido cético (30 ml), a continuación la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en agua de hielo. La mezcla se neutralizó hasta pH: 7 con hidróxido sódico (3 N) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo oleoso (11 g) se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/2-propanol/ NH_4OH 90/10/0,1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en MeOH/DCM y los sólidos resultantes se recogieron, dando 1,6 g (15%) del compuesto 20, punto de fusión 270°C.

Ejemplo B20

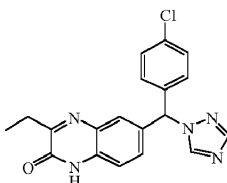
Preparación del compuesto 21



- 5 Una mezcla del producto intermedio 60 (0,0031 mol) y éster etílico de ácido 2-oxo-butanoico (0,00622 mol) en MeOH (50 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 12 horas. El disolvente se evaporó. El residuo (2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en MEK y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,215 g (18%) del compuesto 21, punto de fusión 194°C.

Ejemplo B21

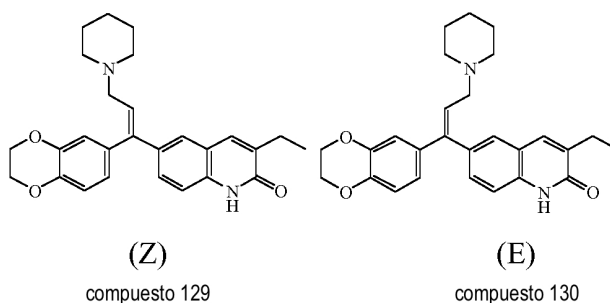
10 Preparación del compuesto 22



- 15 Una mezcla de ácido propionilfórmico (0,0264 mol) en ácido acético (c.s.) se añadió gota a gota a 0°C a una solución del producto intermedio 68 (0,0250 mol) en ácido acético (c.s.) y agua (80 ml), a continuación la solución se agitó durante 2 horas a 0°C y se vertió en agua de hielo. Se añadió hidróxido sódico (3 N) hasta pH 7 y la solución resultante se extrajo con DCM/MeOH. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó (vac.). El residuo oleoso en bruto (12 g) se recogió con MeOH/DCM. Las capas madres se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cristalizó en EtOAc/MeOH, finalmente, se recogió el producto deseado, dando 1,4 g (16%) del compuesto 22, punto de fusión 188°C.

Ejemplo B22

20 Preparación del compuesto 129 y 130

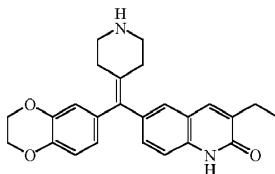


- 25 Una mezcla del producto intermedio 69 (0,0123 mol) en ácido clorhídrico 6 N (95 ml) y THF (38 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo, se basificó con una solución concentrada de NH₄OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (13,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 94/6/0,5). Se recogieron dos fracciones deseadas y sus disolventes se evaporaron. Ambas fracciones se cristalizaron en 2-propanona. Cada precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,7 g del compuesto 130, punto de fusión 170°C, y 0,7 g del compuesto 129, punto de fusión 252°C.

30

Ejemplo B23

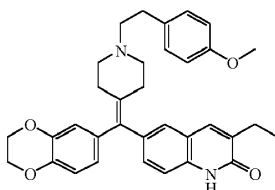
Preparación del compuesto 131



- 5 Una mezcla del producto intermedio 70 (0,0504 mol) en ácido clorhídrico 3 N (400 ml) y THF (200ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 12 horas, a continuación se vertió en agua de hielo, se basificó con hidróxido amónico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 90/10/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 7,45 g (37%) del compuesto 131, punto de fusión 249°C.

10 Ejemplo B24

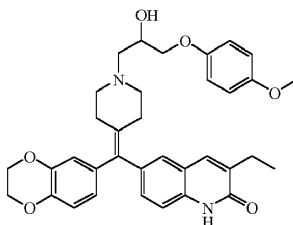
Preparación del compuesto 132



- 15 Una mezcla del compuesto 131 (0,00124 mol), 1-(2-bromoetil)-4-metoxi-benceno (0,00186 mol) y carbonato potásico (0,00657 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70°C durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2,33 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,37 g) se cristalizó en 2-propanona y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,24 g del compuesto 132, punto de fusión 203°C.

20 Ejemplo B25

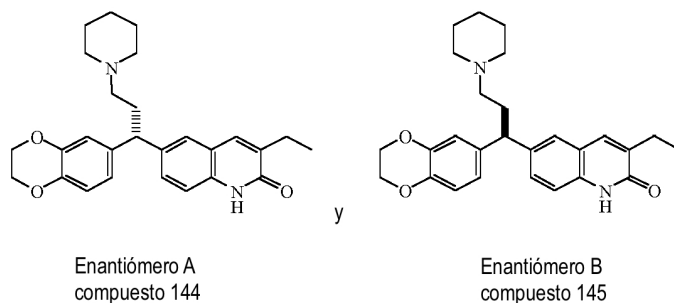
Preparación del compuesto 133



- 25 Una solución del compuesto 131 (0,00248 mol) y [(4-metoxifenoxi)metil]-oxirano (0,00289 mol) en 2-propanol (15 ml) se agitó a 80°C durante 12 horas. Un sólido se separó por filtración y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en metil-etil-cetona y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,72 g (50%) del compuesto 133, punto de fusión 219°C.

Ejemplo B26

Preparación de los compuestos 144 y 145



- 5 Una mezcla del producto intermedio 42 (0,0046 mol) y Pd/C (0,1 g) en THF (40 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo presión atmosférica, a continuación se filtró sobre celita. El filtrado se evaporó. El residuo (2,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5; 15-40 μ m). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, dando 1,6 g de F1 y 0,5 g de F2. F1 se separó en dos enantiómeros mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD: eluyente: MeOH 100; 20 μ m). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, dando 0,56 g de F3 y 0,38 g de F4. F3 se cristalizó en 2-propanona/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,43 g (21%) del compuesto 144 (punto de fusión 159°C) (enantiómero A). F4 se cristalizó en 2-propanona/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,33 g (16%) del compuesto 145 (punto de fusión 172°C) (enantiómero B).

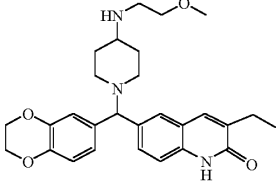
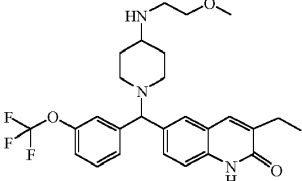
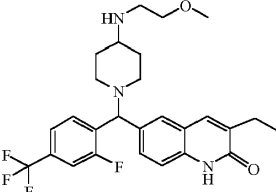
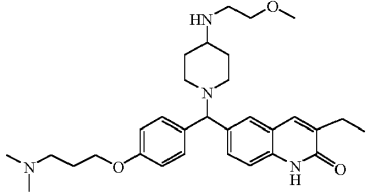
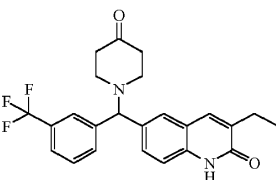
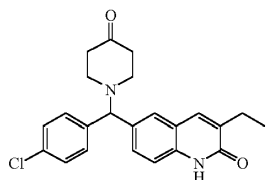
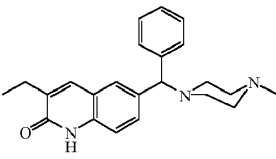
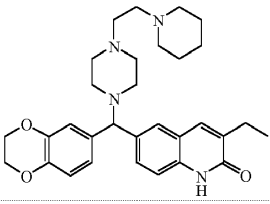
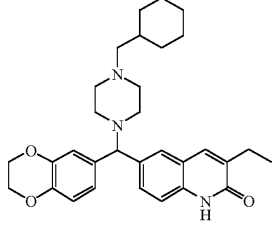
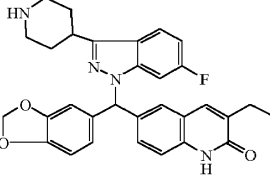
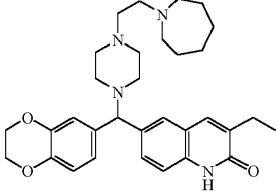
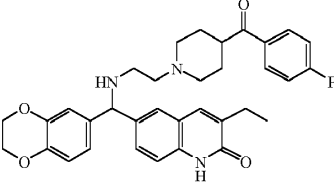
- 15 La Tabla 1 lista los compuestos que se preparaban según uno de los Ejemplos anteriores. Se usaron las siguientes abreviaturas en las tablas: Co. N° indica Compuesto Número, Ej. [Bn°] se refería al mismo método que se describe en los ejemplos Bn°. La Tabla 1 también podría contener ejemplos ilustrativos.

Tabla 1:

Co. N° 1; Ex. [B1]; p. f. 174,3°C	Co. N° 2; Ex. [B2]; p. f. 255°C
Co. N° 3; Ex. [B3]; p. f. 168,2°C	Co. N° 4; Ex. [B4]; p. f. 227,5°C
Co. N° 5; Ex. [B5]; p. f. 254,2°C	Co. N° 6; Ex. [B6]; p. f. 226,7°C

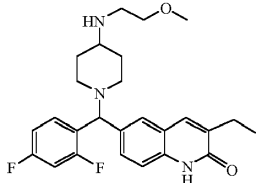
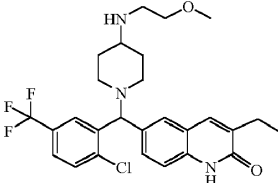
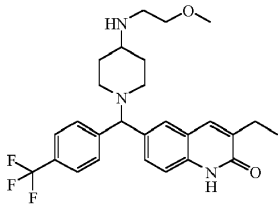
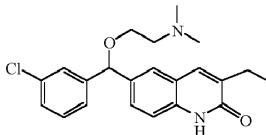
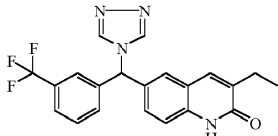
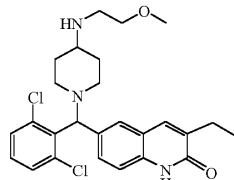
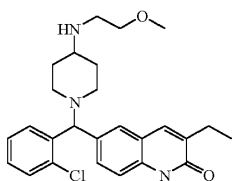
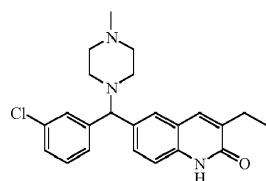
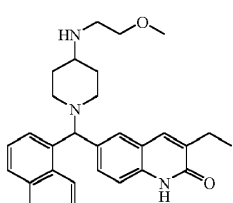
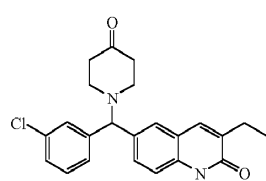
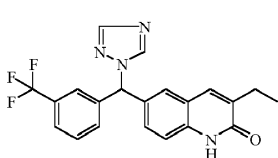
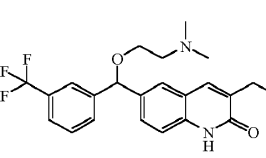
H ₂ O (1:1); Co. N° 7; Ex. [B7]	Co. N° 8; Ex. [B8]; p. f. 206,2°C
Co. N° 9; Ex. [B9]; p. f. 207,3°C	.H ₂ O (1:1); Co. N° 10; Ex. [B10]; p. f. 240°C
Co. N° 11; Ex. [B11]; p. f. 116°C	Co. N° 12; Ex. [B12]; p. f. 211°C
Co. N° 13; Ex. [B13]	Co. N° 14; Ex. [B14]; p. f. 107°C
.H ₂ O (1:1) .(E,E); Co. N° 15 ; Ex. [B14]; p. f. 198°C	Co. N° 16; Ex. [B15]; p. f. 181°C
Co. N° 17; Ex. [B16]; p. f. 220,1°C	Co. N° 18; Ex. [B17]; p. f. >260°C

Co. N° 19; Ex. [B18]; p. f. 204°C	
Co. N° 21; Ex. [B20]; p. f. 194°C	
Co. N° 23; Ex. [B11]; p. f. 140,7°C	
Co. N° 25; Ex. [B11]; p. f. 177,3°C	
Co. N° 27; Ex. [B11]; p. f. 183,2°C	
Co. N° 29; Ex. [B11]; p. f. 170,6°C	
.C ₂ H ₂ O ₄ (2:5); Co. N° 31; Ex. [B11]; p. f. 140°C	
	.C ₂ H ₂ O ₄ (2:5) .H ₂ O (1:1); Co. N° 32; Ex. [B11]; p. f. 122°C

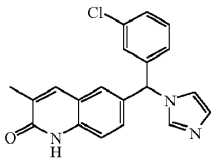
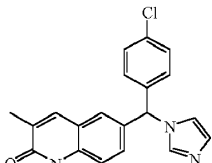
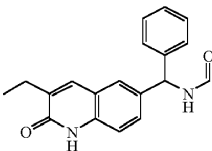
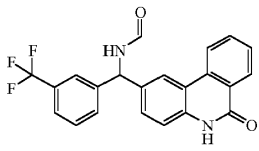
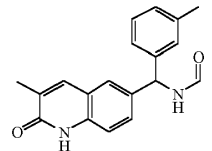
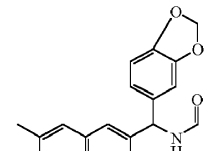
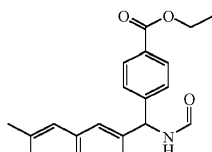
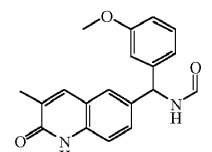
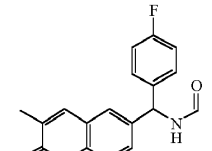
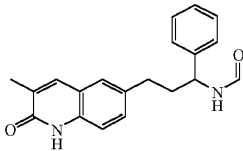
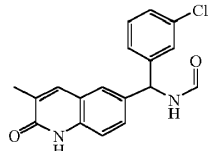
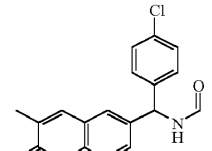
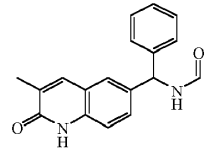
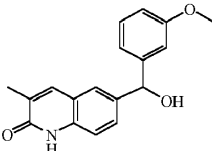
	
Co. N° 33; Ex. [B11]; p. f. 108°C	Co. N° 34; Ex. [B11]; p. f. 142°C
	
Co. N° 35; Ex. [B11]; p. f. 110°C	.H ₂ O (1:1); Co. N° 36; Ex. [B11]; p. f. 88°C
	
Co. N° 37; Ex. [B11]; p. f. 182°C	Co. N° 38; Ex. [B11]
	
Co. N° 39; Ex. [B11]	. C ₂ H ₂ O ₄ (1:3); Co. N° 40; Ex. [B11]; p. f. 130°C
	
.C ₂ H ₂ O ₄ (2:3); Co. N° 41; Ex. [B11]; p. f. 125°C	.H ₂ O (1:1); Co. N° 42; Ex. [B11]; p. f. 158°C
	
.C ₂ H ₂ O ₄ (2:5).H ₂ O (1:1); Co. N° 43; Ex. [B11]; p. f. 138°C	Co. N° 44; Ex. [B11]; p. f. 104°C

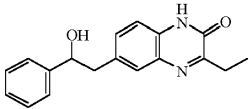
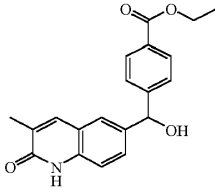
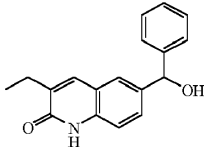
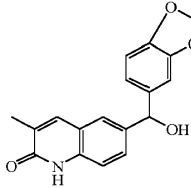
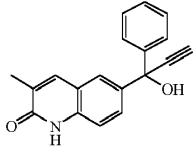
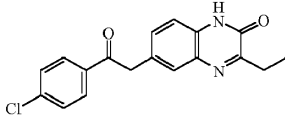
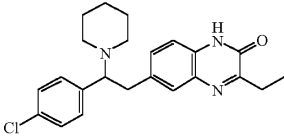
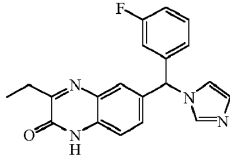
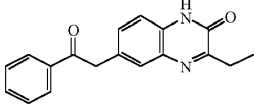
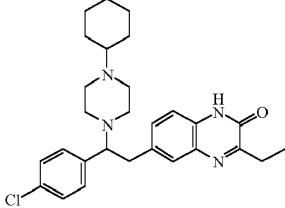
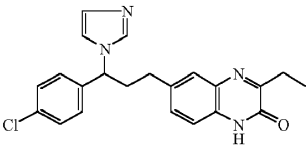
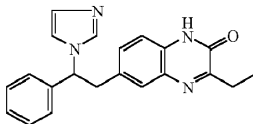
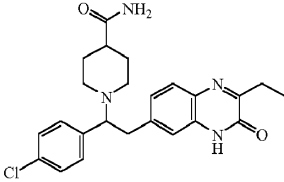
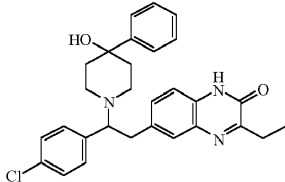
Co. N° 45; Ex. [B11]; p. f. 240°C	Co. N° 46; Ex. [B11]; p. f. 180°C
Co. N° 47; Ex. [B11]; p. f. 200°C	Co. N° 48; Ex. [B11]; p. f. 188°C
.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); Co. N° 49; Ex. [B11]; p. f. 120°C	
.C ₂ H ₂ O ₄ (2:5) .H ₂ O (1:1); Co. N° 50; Ex. [B11]; p. f. 130°C	.C ₂ H ₂ O ₄ (2:5) .H ₂ O (1:1); Co. N° 51; Ex. [B11]; p. f. 114°C
.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2) .H ₂ O (1:1); Co. N° 52; Ex. [B11]; p. f. 130°C	.C ₂ H ₂ O ₄ (2:5) .H ₂ O (1:1); Co. N° 53; Ex. [B11]; p. f. 150°C
Co. N° 54; Ex. [B11]; p. f. 157°C	.C ₂ H ₂ O ₄ (2:3); Co. N° 55; Ex. [B11]; p. f. 134°C

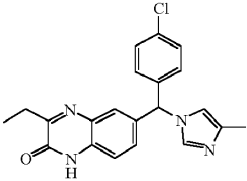
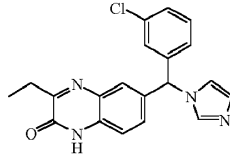
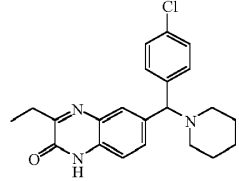
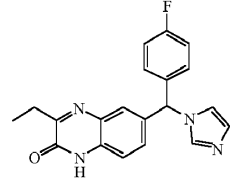
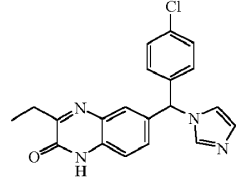
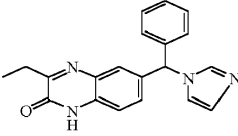
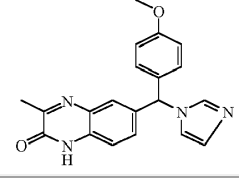
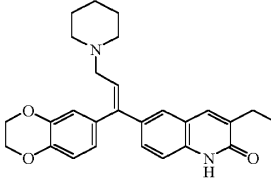
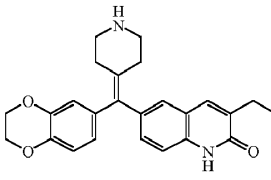
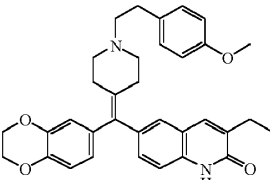
.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2) .H ₂ O (1:1); Co. N° 56; Ex. [B11]; p. f. 130°C	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2) .H ₂ O (1:1); Co. N° 57; Ex. [B11]; p. f. 132°C
.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2) .H ₂ O (1:1); Co. N° 58; Ex. [B11]; p. f. 150°C	Co. N° 59; Ex. [B11]; p. f. 172°C
Co. N° 60; Ex. [B11]; p. f. 122°C	.H ₂ O (1:1); Co. N° 61; Ex. [B11]; p. f. 122°C
Co. N° 62; Ex. [B11]; p. f. 156°C	Co. N° 63; Ex. [B11]; p. f. 148°C
.H ₂ O (1:1); Co. N° 64; Ex. [B11]; p. f. 100°C	.H ₂ O (1:1); Co. N° 65; Ex. [B11]; p. f. 110°C
Co. N° 66; Ex. [B11]; p. f. 110°C	Co. N° 67; Ex. [B11]; p. f. 138°C

	
Co. N° 68; Ex. [B11]; p. f. 96°C	Co. N° 69; Ex. [B11]; p. f. 108°C
	
Co. N° 70; Ex. [B11]; p. f. 112°C	Co. N° 71; Ex. [B11]; p. f. 144°C
	
Co. N° 72; Ex. [B11]; p. f. >260°C	Co. N° 73; Ex. [B11]; p. f. 114°C
	
Co. N° 74; Ex. [B11]; p. f. 102°C	Co. N° 75; Ex. [B11]; p. f. 126°C
	
Co. N° 76; Ex. [B11]; p. f. 118°C	Co. N° 77; Ex. [B11]
	
Co. N° 78; Ex. [B11]; p. f. 165°C	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); Co. N° 79; Ex. [B11]; p. f. 105°C

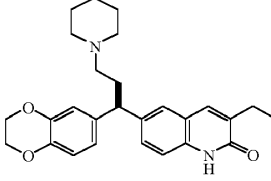
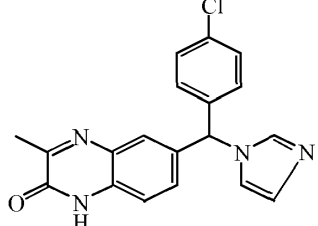
Co. N° 80; Ex. [B11]; p. f. 157°C	Co. N° 81; Ex. [B11]
Co. N° 82; Ex. [B11]; p. f. 144°C	Co. N° 83; Ex. [B11]; p. f. 172°C
Co. N° 84; Ex. [B11]; p. f. 189°C	Co. N° 85; Ex. [B12]; p. f. 178°C
Co. N° 86; Ex. [B13]	Co. N° 87; Ex. [B13]; p. f. 174-178°C.
Co. N° 88; Ex. [B15]	Co. N° 89; Ex. [B15]
Co. N° 90; Ex. [B15]; p. f. 150°C	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); Co. N° 91; Ex. [B15]; p. f. 197°C
Co. N° 92; Ex. [B15]; p. f. 136°C	Co. N° 93; Ex. [B16]; p. f. 206,5°C

	
Co. N° 94; Ex. [B16]; p. f. 221,9°C	Co. N° 95; Ex. [B16]; p. f. 215,1°C
	
Co. N° 96; Ex. [B17]; p. f. >260°C	Co. N° 97 Ex. [B17]; p. f. >260°C
	
Co. N° 98; Ex. [B17]; p. f. 258,6°C	Co. N° 99; Ex. [B17]; p. f. 267,5°C
	
Co. N° 100; Ex. [B17]; p. f. 221,6°C	Co. N° 101; Ex. [B17]; p. f. 223,6°C
	
Co. N° 102; Ex. [B17]; p. f. 257,9°C	Co. N° 103; Ex. [B17]; p. f. 217°C
	
Co. N° 104; Ex. [B17]; p. f. 258°C	Co. N° 105; Ex. [B17]; p. f. 259,7°C
	
Co. N° 106; Ex. [B17]; p. f. 268,7°C	Co. N° 107; Ex. [B18]; p. f. 226,8°C

	
Co. N° 108; Ex. [B18]; p. f. 194°C	Co. N° 109; Ex. [B18]; p. f. 242,2°C
	
Co. N° 110; Ex. [B18]; p. f. 235,7°C	Co. N° 111; Ex. [B18]; p. f. 240,1°C
	
Co. N° 112; Ex. [B18]; p. f. 233,1°C	Co. N° 113; Ex. [B19]; p. f. 236°C
	
Co. N° 114; Ex. [B19]; p. f. 192°C	Co. N° 115; Ex. [B19]; p. f. 255,4°C
	
Co. N° 116; Ex. [B20]; p. f. 201°C	Co. N° 117; Ex. [B20]; p. f. 216°C
	
Co. N° 118; Ex. [B20]; p. f. 102°C	Co. N° 119; Ex. [B20]; p. f. 224°C
	

Co. N° 120; Ex. [B20]	Co. N° 121; Ex. [B20]
	
Co. N° 122; Ex. [B21]; p. f. 260°C	Co. N° 123; Ex. [B21]; p. f. 251°C
	
Co. N° 124; Ex. [B21]; p. f. 212°C	Co. N° 125; Ex. [B21]; p. f. 247,7°C
	
Co. N° 126; Ex. [B21]; p. f. 203,8°C	Co. N° 127; EP0371564; p. f. 262°C
	
Co. N° 128; EP0371564	
	
(Z); Co. N° 129; Ex. [B22]; p. f. 252°C	(E); Co. N° 130; Ex. [B22]; p. f. 170°C
	
Co. N° 131; Ex. [B23]; p. f. 249°C	Co. N° 132; Ex. [B24]; p. f. 203°C

Co. N° 133; Ex. [B25]; p. f. 219°C	Co. N° 134; Ex. [B22], p. f. 205°C
Co. N° 135; Ex. [B22]; p. f. >250°C	Co. N° 136; Ex. [B22]; p. f. 187°C
(E); Co. N° 137; Ex. [B22]; p. f. 214°C	(Z); Co. N° 138; Ex. [B22]; p. f. 180°C
(E); Co. N° 139; Ex. [B22]; p. f. 173°C	(Z); Co. N° 140; Ex. [B22]; p. f. 170°C
Co. N° 141; Ex. [B24]; p. f. 118°C	(E); Co. N° 142; Ex. [B24]; p. f. 190°C
Co. N° 143; Ex. [B25]; p. f. 200°C	enantiomer A; Co. N° 144; Ex. [B25]; p. f. 159°C

	
enantiomer B; Co. N° 145; Ex. [B25]; p. f. 172°C	Co. N° 146; EP371564

Ejemplo farmacológico

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

Los compuestos de la presente invención se probaron en un ensayo *in vitro* basado en la tecnología SPA (propiedad de Amersham Pharmacia Biotech).

En principio, este ensayo se basa en la bien establecida tecnología SPA para la detección de poli(ADP-ribosil)ación de proteínas diana biotiniladas, es decir, histonas. Esta ribosilación se induce usando enzima PARP-1 activada con ADN fragmentado y dinucleótido de [³H]-nicotinamida y adenina ([³H]-NAD⁺) como donante de ADP-ribosilo.

Como inductor de la actividad de la enzima PARP-1, se preparó ADN fragmentado. Para esto, 25 mg de ADN (proveedor: Sigma) se disolvieron en 25 ml de tampón de ADNasa (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4; 0,5 mg/ml de albúmina sérica bovina (BSA); MgCl₂·6H₂O 5 mM y KCl 1 mM) a los que se añadían 50 µl de solución de ADNasa (1mg/ml en NaCl 0,15 M). Después de una incubación de 90 min. a 37°C, la reacción se terminó al añadir 1,45 g de NaCl, seguido por una incubación adicional a 58°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y se dializó a 4°C durante 1,5 y 2 horas, respectivamente, frente a 1,5 l de KCl 0,2 M, y dos veces frente a 1,5 l de KCl 0,01 M durante 1,5 y 2 h, respectivamente. La mezcla se dividió en partes alícuotas y se almacenó a -20°C. Las histonas (1 mg/ml, tipo II-A, proveedor: Sigma) se biotinilaron usando el estuche de biotinilación de Amersham y se almacenaron divididas en partes alícuotas a -20 °C. Se elaboró en PBS una solución madre de 100 mg/ml de cuentas de poli(viniltolueno) (PVT) para SPA (proveedor: Amersham). Se elaboró una solución madre de [³H]-NAD⁺ al añadir 120 µl de [³H]-NAD⁺ (0,1 mCi/ml, proveedor: NEN) a 6 ml de tampón de incubación (Tris/HCl 50 mM, pH 8; DTT 0,2 mM; MgCl₂ 4 mM). Se elaboró una solución de NAD⁺ 4 mM (proveedor: Roche) en tampón de incubación (a partir de una solución madre de 100 mM en agua almacenada a -20 °C). La enzima PARP-1 se produjo usando técnicas conocidas en la especialidad, es decir clonación y expresión de la proteína partiendo de ADNc hepático humano. Información relativa a la secuencia proteínica usada de la enzima PARP-1 incluyendo referencias bibliográficas se puede encontrar en la base de datos Swiss-Prot bajo el número de registro principal P09874. Las histonas biotiniladas y las cuentas de PVT-SPA se mezclaron y se preincubaron durante 30 min. a temperatura ambiente. La enzima PARP-1 (la concentración dependía del lote) se mezcló con el ADN fragmentado y la mezcla se preincubó durante 30 min. a 4 °C. Partes iguales de esta solución de histonas/cuentas de PVT-SPA y solución de enzima PARP-1/ADN se mezclaron y 75 µl de esta mezcla junto con 1 µl de compuesto en DMSO y 25 µl de [³H]-NAD⁺ se añadieron por pocillo a una placa de microvaloración de 96 pocillos. Las concentraciones finales en la mezcla de incubación eran 2 µg/ml para las histonas biotiniladas, 2 mg/ml para las cuentas de PVT-SPA, 2 µg/ml para el ADN fragmentado y entre 5 - 10 µg/ml para la enzima PARP-1. Después de la incubación de la mezcla durante 15 min. a temperatura ambiente, la reacción se terminó al añadir 100 µl de NAD⁺ 4 mM en tampón de incubación (concentración final 2 mM) y las placas se mezclaron.

Las cuentas se dejaron sedimentar durante al menos 15 min. y las placas se transfirieron a un TopCountNXT™ (Packard) para el recuento por centelleo, los valores se expresaban como recuentos por minuto (cpm). Para cada experimento, se ensayaron en paralelo controles (que contenían enzima PARP-1 y DMSO sin compuesto), una incubación en blanco (que contenía DMSO pero no enzima PARP-1 ni compuesto) y muestras (que contenían enzima PARP-1 y compuesto disueltos en DMSO). Todos los compuestos probados se disolvían y finalmente se diluían adicionalmente en DMSO. En el primer caso, los compuestos se probaron a una concentración de 10⁻⁵ M o 10⁻⁶ M. Cuando los compuestos mostraban actividad a 10⁻⁵ M o 10⁻⁶ M, se elaboraba una curva de respuesta a la dosis en la que los compuestos se probaban a concentraciones entre 10⁻⁵M y 10⁻⁸M. En cada prueba, el valor del blanco se sustrajo valores tanto del control como de los valores de la muestra. La muestra de control representaba la actividad máxima de la enzima PARP-1. Para cada muestra, la cantidad de cpm se expresaba como un porcentaje del valor medio de cpm de los controles. Cuando fuera apropiado, se computaban los valores de IC₅₀ (concentración del fármaco necesaria para reducir la actividad de la enzima PARP-1 hasta 50% del control) usando interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel de 50%. En la presente, los efectos de los compuestos de prueba se expresan como pIC₅₀ (el valor del logaritmo negativo del valor IC₅₀). Como un compuesto de referencia, se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida para validar el ensayo de SPA. Los compuestos de la

invención mostraban una actividad inhibitora a la concentración de prueba inicial de 10^{-5} M o 10^{-6} M (véase la Tabla 2).

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

Los compuestos de la presente invención se probaron en un ensayo de filtración *in vitro* que determina la actividad de PARP-1 (desencadenada en presencia de ADN fragmentado) por medio de su actividad de poli(ADP-ribosil)ación de histonas usando [32 P]-NAD como donante de ADP-ribosilo. Las histonas ribosiladas radiactivas se precipitaron mediante ácido tricloroacético (TCA) en placas filtrantes de 96 pocillos y el [32 P] incorporado se midió usando un contador de centelleo

Se elaboró una mezcla de histonas (solución madre: 5 mg/ml en H_2O), NAD^+ (solución madre: 100 mM en H_2O) y [32 P]-NAD $^+$ en tampón de incubación (Tris/HCl 50 mM, pH 8; DTT 0,2 mM; $MgCl_2$ 4mM). También se elaboró una mezcla de la enzima PARP-1 (5 - 10 μ g/ml) y ADN fragmentado. El ADN fragmentado se elaboró como se describe en el SPA *in vitro* para la actividad inhibitora de PARP-1. Setenta y cinco μ l de la mezcla de enzima PARP-1/ADN junto con 1 μ l de compuesto en DMSO y 25 μ l de mezcla de histonas- NAD^+ /[32 P]-NAD $^+$ se añadieron por pocillo de una placa filtrante de 96 pocillos (0,45 μ m, proveedor Millipore). Las concentraciones en la mezcla de incubación eran 2 μ g/ml para las histonas, 0,1 mM para el NAD^+ , 200 μ M (0,5 μ C) para el [32 P]-NAD $^+$ y 2 μ g/ml para el ADN fragmentado. Las placas se incubaron durante 15 min. a temperatura ambiente y la reacción se terminó mediante la adición de 10 μ l de TCA al 100% enfriado con hielo seguida por la adición de 10 μ l de solución de BSA (1% en H_2O) enfriada con hielo. Se dejó que la fracción proteínica se precipitara durante 10 min. a 4°C y las placas se filtraron a vacío. Posteriormente, las placas se lavaron con, para cada pocillo, 1 ml de TCA enfriado con hielo al 10%, 1 ml de TCA enfriado con hielo al 5% y 1 ml de TCA al 5% a temperatura ambiente. Finalmente, se añadieron a cada pocillo 100 μ l de solución de centelleo (Microscint 40, Packard) y las placas se transfirieron a un TopCountNXT™ (proveedor: Packard) para el recuento por centelleo y los valores se expresaron como recuentos por minuto (cpm). Para cada experimento, se ensayaron en paralelo controles (que contenían enzima PARP-1 y DMSO sin compuesto), una incubación en blanco (que contenía DMSO pero no enzima PARP-1 ni compuesto) y muestras (que contenían enzima PARP-1 y compuesto disueltos en DMSO). Todos los compuestos probados se disolvían y finalmente se diluían adicionalmente en DMSO. En el primer caso, los compuestos se probaron a una concentración de 10^{-5} M. Cuando los compuestos mostraban actividad a 10^{-5} M, se elaboraba una curva de respuesta a la dosis en la que los compuestos se probaban a concentraciones entre 10^{-5} M y 10^{-8} M. En cada prueba, el valor del blanco se sustrajo valores tanto del control como de los valores de la muestra. La muestra de control representaba la actividad máxima de la enzima PARP-1. Para cada muestra, la cantidad de cpm se expresaba como un porcentaje del valor medio de cpm de los controles. Cuando fuera apropiado, se computaban los valores de IC_{50} (concentración del fármaco necesaria para reducir la actividad de la enzima PARP-1 hasta 50% del control) usando interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel de 50%. En la presente, los efectos de los compuestos de prueba se expresan como pIC_{50} (el valor del logaritmo negativo del valor IC_{50}). Como un compuesto de referencia, se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida para validar el ensayo de filtración. Los compuestos probados mostraban una actividad inhibitora a la concentración de prueba inicial de 10^{-5} M (véase la Tabla 2).

Co. N°	SPA in vitro pIC_{50}	Ensayo de filtración in vitro pIC_{50}
1	6,545	5,632
2	6,134	
3	6,39	5,363
4	6,362	5,574
5	5,855	5,025
6	6,019	5,404
7	5,845	5,135
8	6,671	5,596
9	5,744	5,027
10	6,148	5,621
11	8,137	
12	7,397	
13	6,657	5,675

ES 2 670 349 T3

Co. Nº	SPA in vitro pIC50	Ensayo de filtración in vitro pIC50
14	7,013	
15	6,926	
16	8,036	
17	6,817	6,208
18	7,711	
19	6,591	
20	6,561	5,757
21	6,718	
22	6,436	5,393
23	5,85	5,485
24	5,565	5,12
25	6,303	5,409
26	6,925	6,037
27	6,034	5,633
28	6,645	6,112
29	6,099	5,321
30	6,441	5,744
31	7,672	
32	7,127	
33	7,59	
34	6,28	
35	6,096	
36	6,525	
37	6,52	5,932
38	6,5	5,576
39	6,225	5
40	7,625	
41	6,912	
42	6,023	
43	7,673	
44	7,035	
45	7,341	
46	6,393	
47	6,287	
48	6,722	
49	6,391	
50	6,169	
51	6,338	
52	7,263	

ES 2 670 349 T3

Co. Nº	SPA in vitro pIC50	Ensayo de filtración in vitro pIC50
53	6,819	
54	6,995	
55	7,735	
56	6,292	
57	7,474	
58	6,235	
59	6,663	
60	6,529	
61	6,559	
62	6,506	
63	6,442	
64	6,274	
65	6,535	
66	6,38	
67	6,681	
68	6,428	
69	6,341	
70	6,118	
71	6,751	
72	6,676	5,677
73	6,908	
74	6,675	
75	6,47	
76	6,386	
77	6,598	5,759
78	6,706	5,626
80	6,16	5,408
81	6,515	5,401
82	6,448	
83	6,303	
84	6,497	
85	6,723	5,925
86	6,535	5,65
87	6,23	5,305
88	6,579	5,39
89	6,346	5,572
90	8,074	
91	6,728	6,082
92	6,977	5,929

ES 2 670 349 T3

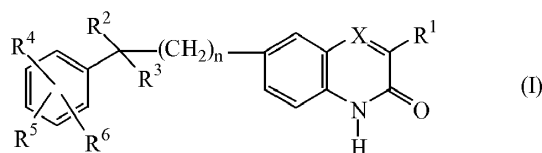
Co. Nº	SPA in vitro pIC50	Ensayo de filtración in vitro pIC50
93	6,294	5,667
94	6,177	5,448
95	6,087	5,197
96	7,156	6,453
97	7,508	
98	6,562	5,417
99	6,539	5,833
100	6,299	5,455
101	6,112	5,546
102	6,437	5,799
103	6,045	5,112
104	6,3	5,624
105	6,209	5,833
106	6,307	5,775
107	6,075	5
108	6,391	
109	6,122	5,634
110	6,557	5,588
111	6,214	5,354
112	6,162	5,567
113	6,255	5,227
114	6,258	5,802
115	6,087	5,463
116	6,249	
117	6,149	
118	6,061	
119	6,704	
120	6,257	
121	6,081	
122	6,057	5,569
123	6,213	5,481
124	5,803	5,86
125	6,148	5,251
126	6,242	5,648
127	5,954	5,436
128	6,442	5,638
129	7,243	
130	6,725	
131	7,558	

Co. N°	SPA in vitro pIC50	Ensayo de filtración in vitro pIC50
132	7,243	
133	6,906	
134	6,525	5,806
135	6,1	5,379
136	6,864	
137	6,369	
138	7,201	
139	6,175	5,385
140	6,366	5,667
141	6,917	
142	6,492	
143	6,804	

5 Los compuestos se pueden evaluar adicionalmente en un ensayo de quimio y/o radiosensibilización celular, un ensayo que mide la inhibición de la actividad de PARP-1 endógena en líneas de células cancerosas y finalmente en una prueba de radiosensibilización *in vivo*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



5 una forma de *N*-óxido, una sal por adición o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

n es 0, 1 o 2;

X es N o CR⁷, en donde R⁷ es hidrógeno o tomado junto con R¹ puede formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-;

R¹ es alquilo C₁₋₆;

10 R² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquino C₃₋₆ o tomado junto con R³ puede formar =O;

R³ es un radical seleccionado de



en donde

15 *s* es 1 o 2;

R⁸ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de -CHO, alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo(C₁₋₆), di(alquilo C₁₋₆)amino-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆)-carbonilamino-alquilo(C₁₋₆), piperidinil-alquilo(C₁₋₆), piperidinil-alquilo(C₁₋₆)-aminocarbonilo, alquilo(C₁₋₆), tifenil-alquilo(C₁₋₆), pirrolil-alquilo(C₁₋₆), aril-alquilo(C₁₋₆)piperidinilo, arilcarbonil-alquilo(C₁₋₆), arilcarbonilpiperidinil-alquilo(C₁₋₆), haloindolilpiperidinil-alquilo(C₁₋₆) o aril-alquilo(C₁₋₆)-(alquilo C₁₋₆)-amino-alquilo(C₁₋₆); y

20

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

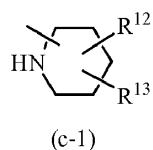
o R³ es un grupo de fórmula

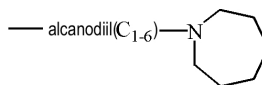
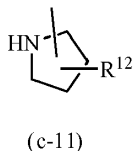
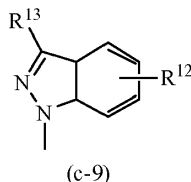
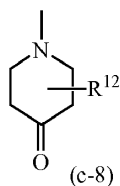
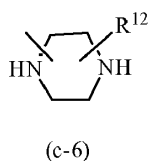


en la que

25 *t* es 2;

-Z es un sistema de anillo heterocíclico seleccionado de

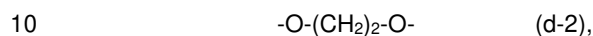




5 en el que R¹² es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, amino, di(fenil-alquenilo(C₂₋₆)), piperidinil-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil(C₃₋₁₀)-alquilo(C₁₋₆), haloindazolilo o aril-alquenilo(C₂₋₆); y R¹³ es hidrógeno, piperidinilo o arilo;

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, trihalometilo, trihalometoxi, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)-amino, di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo(C₁₋₆) o alquilo(C₁₋₆)-carbonilo; o

cuando R⁵ y R⁶ están en posiciones adyacentes, pueden tomarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula



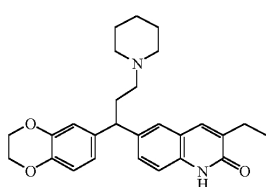
arilo es fenilo, fenilo sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ o alquilo(C₁₋₆);

con la condición de que se excluya la 6-benzoil-3-metil-2(1H)-quinoxalinona.

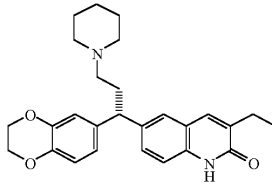
15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

n es 0; X es CH; R² es hidrógeno; R³ es un grupo de fórmula (b-1); t es 2; -Z es un sistema de anillo heterocíclico seleccionado de (c-1); R¹² es hidrógeno; R¹³ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ están en posiciones adyacentes y se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula (d-2).

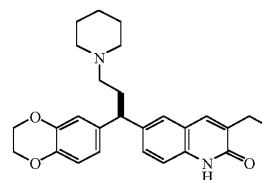
20 3. Un compuesto según la reivindicación 1 y 2, en donde el compuesto es el compuestos nº 16, el compuesto nº 144 y el compuesto nº 145.



Compuesto 16



Compuesto 144



Compuesto 145

25 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es un radical seleccionado de (a-1) o (a-5).

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0.

6. A compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el uso como un medicamento.

30 7. Una composición farmacéutica que comprende portadores farmacéuticamente aceptables y como un ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en el que los portadores farmacéuticamente aceptables y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 se mezclan íntimamente.

5 9. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

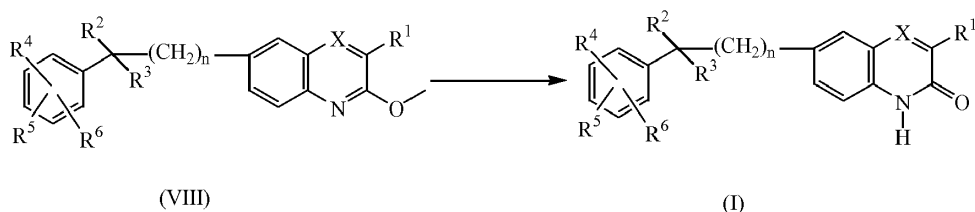
10. Uso según la reivindicación 9, en el que el tratamiento implica quimiosensibilización.

10 11. Uso según la reivindicación 9, en el que el tratamiento implica radiosensibilización.

12. Una combinación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con un agente quimioterapéutico.

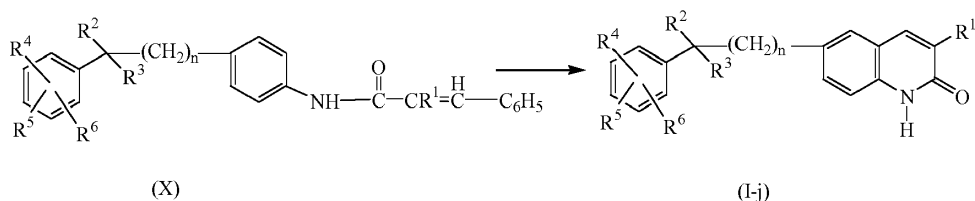
15 13. Un procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por

a) la hidrólisis de productos intermedios de fórmula (VIII), según métodos conocidos en la técnica,

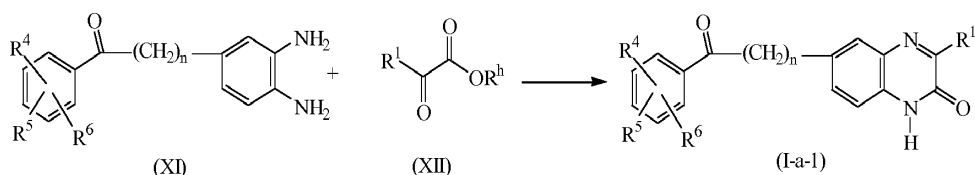


b) la ciclación de productos intermedios de fórmula (X), según procedimientos de ciclación conocidos en la técnica, en compuestos de fórmula (I) en la que X es CH, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-j), preferiblemente en presencia de un ácido de Lewis adecuado,

20



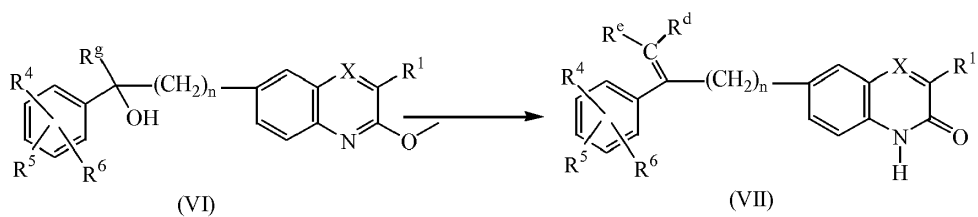
c) la condensación de una orto-bencenodiamina apropiada de fórmula (XI) con un éster de fórmula (XII) en compuestos de fórmula (I), en la que X es N y R² tomado junto con R³ forma =O, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-a-1), en presencia de un ácido carboxílico, un ácido mineral o un ácido sulfónico,



25

d) hidrolizar los productos intermedios de fórmula (VI), en la que R³ es un grupo de fórmula (b-1) o un radical de fórmula (a-1), en el que s es distinto de 0, en la presente indicado como R^g, según métodos conocidos en la técnica, tales como agitar el producto intermedio (VI) en una solución acuosa ácida en presencia de un disolvente con la formación de productos intermedios y compuestos de fórmula (VII), en donde R^d y R^e son radicales apropiados o, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico apropiado según se define en -Z,

30



- 5 e) convertir los productos intermedios de fórmula (VII), mediante una hidrogenación selectiva de dicho producto intermedio con un agente de reducción y un reductor en un disolvente con la formación de compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es hidrógeno y R^9 es como se define anteriormente, denominados en la presente compuestos de fórmula (I-i).

