

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 964 531**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2017 PCT/US2017/039119**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2017 WO17223516**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2017 E 17737132 (5)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023 EP 3475272**

(54) Título: **Derivados de ftalazina como inhibidores de PARP1, PARP2 y/o tubulina útiles para el tratamiento del cáncer**

(30) Prioridad:

24.06.2016 US 201662354449 P
23.11.2016 US 201662426095 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2024

(73) Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (50.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US y
ATLASMEDX, INC. (50.0%)

(72) Inventor/es:

TSANG, TSZE;
PETO, CSABA, J.;
JABLONS, DAVID, M. y
LEMJABBAR-ALAOUI, HASSAN

(74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 964 531 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ftalazina como inhibidores de PARP1, PARP2 y/o tubulina útiles para el tratamiento del cáncer

5 Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de patente de Estados Unidos núm. 62/354,449 presentada el 24 de junio de 2016, y de la solicitud provisional de patente de Estados Unidos núm. 62/426,095 presentada el 23 de noviembre de 2016.

10 10 Antecedentes de la invención

La alta tasa de proliferación de las células cancerosas es el resultado no solo de la disminución de la muerte celular sino también de un ciclo celular mal regulado, lo que permite la evasión de las señales que suprimen el crecimiento. 15 Aunque en el cáncer pueden verse afectados múltiples puntos de regulación del ciclo celular, el punto de regulación mitótico o de ensamblaje del huso es de gran importancia en la tumorigénesis y como objetivo anticancerígeno. Este punto de regulación, que es responsable de garantizar una adecuada segregación cromosómica, es necesario para la viabilidad celular. Las células con un punto de regulación mitótico debilitado son capaces de sobrevivir pero no mantienen una segregación cromosómica adecuada, lo que da como resultado inestabilidad genómica y 20 aneuploidía. PARP (poli (ADP-ribosa) polimerasa) es una proteína importante en las vías de reparación del ADN, especialmente en la reparación por escisión de bases (BER). BER está implicada en la reparación del ADN de roturas monocatenarias (SSB). Si la BER se ve afectada, lo que inhibe la PARP, las SSB se acumulan y se convierten en roturas bicatenarias (DSB). Además, PARP puede actuar sobre muchos mediadores de la progresión 25 del ciclo celular a través de sus efectos sobre la expresión génica. Sin embargo, la regulación directa del punto de regulación mitótico por parte de PARP es otro factor importante que puede explotarse en el desarrollo de una terapia óptima contra el cáncer.

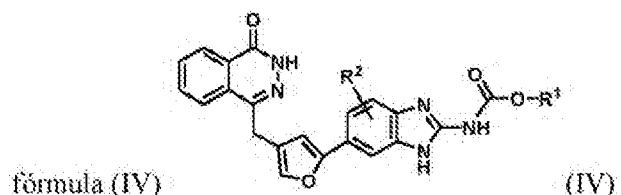
Informes recientes sugieren múltiples funciones para PARP en la maquinaria estructural de la mitosis. En primer lugar, PAR, que se sintetiza principalmente por PARP, se requiere para el ensamblaje y funcionamiento del huso bipolar. Además, PARP-1 localiza y PARila proteínas en centrómeros y centrosomas durante la mitosis. PARP-1 también media la PARilación de p53, que es responsable de regular la duplicación del centrosoma y monitorear la estabilidad cromosómica. La pérdida de la actividad de PARP se asocia con una mala localización de las proteínas centroméricas y centrosomales, lo que da como resultado una sinapsis incompleta de los cromosomas homólogos, modificaciones defectuosas de la cromatina y falla en el mantenimiento de la detención de la metafase, lo que indica 30 una pérdida de la integridad del punto de regulación mitótico. De manera similar, la inhibición de PARP-1 se asocia con inestabilidad genómica caracterizada por una rigurosidad reducida de los puntos de regulación mitóticos, hiperamplificación del centrosoma y aneuploidía cromosómica. Además, se ha demostrado que PARP-1 interactúa con la ubiquitina ligasa E3, CHFR, un supresor tumoral con una función importante en el punto de regulación mitótico temprano. La unión de estas dos proteínas da como resultado la detención del ciclo celular en la profase, un efecto estimulado por inhibidores de microtúbulos que da como resultado la resistencia a esta clase de fármacos en las células cancerosas. Por lo tanto, la inhibición de PARP o de los microtúbulos, o de ambos, podría aumentar 35 significativamente la muerte de las células cancerosas y puede ser una estrategia anticancerígena prometedora.

40 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad anti-PARP y/o perturbadora de microtúbulos. 45 Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento en el animal de una enfermedad asociada con la polymerización de la tubulina o PARP, o ambas. Este y otros usos de estos compuestos se describen en la presente descripción.

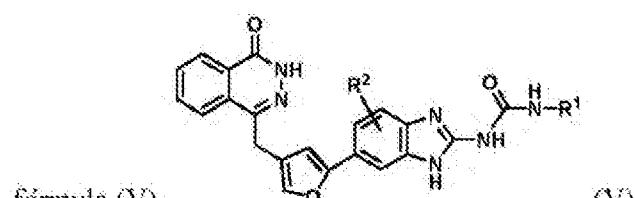
50 El documento WO 2008/114023 describe derivados de ftalazinona que se afirma que son útiles para inhibir la actividad de PARP-1.

Resumen de la invención

55 En la presente descripción se proporcionan compuestos, o sales, hidratos o solvatos de los mismos, que tienen una estructura de acuerdo con



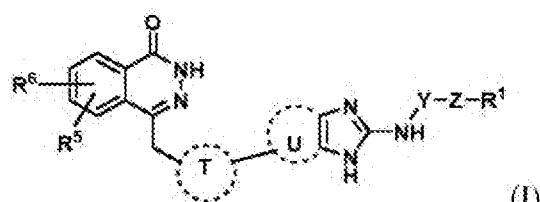
5



10 0

fórmula (I):

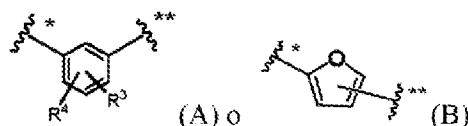
15



20

en donde T tiene una estructura que es

25



30 en donde

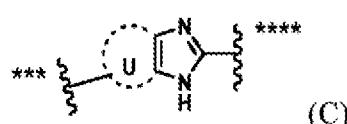
35

representa un enlace covalente al grupo metileno en la fórmula (I) y



40 representa un enlace covalente al anillo U en la fórmula (I) en donde la fórmula (C)

45



en donde

50



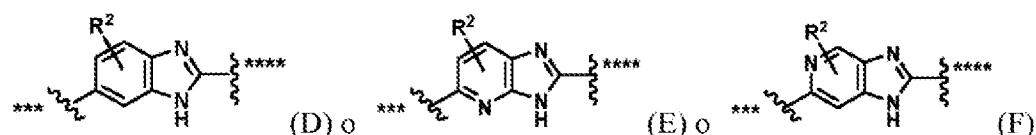
representa un enlace covalente al anillo T en la fórmula (I) y

55

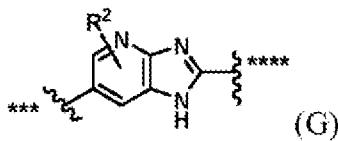


representa un enlace covalente a -NH-Y-Z-R1 en la fórmula (I), tiene una estructura que es

60



65 0



en donde Y es C(O) o S(O)₂;

10 Z es -O- o -CH₂- o -NH- o -N(CH₂R⁷)- en donde R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

15 R¹ es alquilo C₂ o C₁ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido o hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o heteroalquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o arilaquilo sustituido o no sustituido o arilaquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

15 R² es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

15 R³ es halógeno o hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

15 R⁴ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

20 R⁵ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; y

20 R⁶ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden:

- 25 a) el compuesto descrito en la presente descripción, o una sal o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 b) un excipiente farmacéuticamente aceptable; opcionalmente en donde la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria.

30 También se proporcionan compuestos descritos en la presente descripción, o sales, hidratos o solvatos de los mismos, para su uso en un método para tratar una enfermedad en un animal.

35 También se describen compuestos útiles para tratar enfermedades asociadas con PARP1 (Poli ADP Ribosa Polimerasa1) y/o PARP2 (Poli ADP Ribosa Polimerasa2) y/o tubulina, formulaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, así como también combinaciones de estos compuestos con al menos un agente terapéutico adicional.

Breve descripción de las figuras

40 De Figura 1A - Figura 1O se proporcionan datos biológicos de compuestos de la invención. Para la columna PARP-ADN atrapado, TC = induce la formación del complejo PARP-ADN atrapado en las células, NT = no evaluado.

Descripción detallada de la invención

45 La invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier materia que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con propósitos informativos. Cualquiera de las referencias en la descripción a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia se refiere a los compuestos y formulaciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en los métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

50 I. Abreviaturas y definiciones

55 Como se usa en la presente descripción, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias al plural a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. Por ejemplo, la referencia a "un agente activo" incluye un único agente activo así como también dos o más agentes activos diferentes en combinación. Debe entenderse que la presente enseñanza no se limita a las formas farmacéuticas, portadores o similares específicos descritos en la presente descripción y, como tales, pueden variar.

60 Las abreviaturas usadas en la presente generalmente tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas.

65 Se han usado las siguientes abreviaturas: Ac es acetilo; AcOH es ácido acético; ACTBr es bromuro de cetiltrimetilamonio; AIBN es azobisisobutironitrilo o 2,2 azobisisobutironitrilo; ac. es acuoso; Ar es arilo; B₂pin₂ es bis(pinacolato)diboro; Bn es, en general, bencilo [ver Cbz para ver un ejemplo de excepción]; (BnS)₂ es disulfuro de bencilo; BnSH es bencilitiol o bencilmercaptano; BnBr es bromuro de bencilo; Boc es terc-butoxicarbonilo; Boc₂O es dicarbonato de di-terc-butilo; Bz es, en general, benzoilo; BzOOH es peróxido de benzoilo; Cbz o Z es benciloxicarbonilo o carboxibencilo; Cs₂CO₃ es carbonato de cesio; CSA es ácido alcanforsulfónico; CTAB es

bromuro de cetiltrimetilamonio; Cy es ciclohexilo; DABCO es 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano; DCM es diclorometano o cloruro de metileno; DHP es dihidropirano; DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo; DIEA o DIPEA es *N,N*-diisopropiletilamina; DMAP es 4-(dimetilamino)piridina; DME es 1,2-dimetoxietano; DMF es *N,N*-dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; equiv o eq. es equivalente; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es etanol; Et₂O es éter dietílico; EDCI es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; ELS es dispersión de luz por evaporación; equiv o eq es equivalente; h es horas; HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HOBT es N-hidroxibenzotriazol; HCl es ácido clorídrico; HPLC es cromatografía líquida de alta presión; ISCO Companion es un equipo de cromatografía ultrarrápida automatizado con análisis de fracciones por absorción UV disponible en Presearch; KOAc o AcOK es acetato de potasio; K₂CO₃ es carbonato de potasio; LiAlH₄ o LAH es hidruro de litio y aluminio; LDA es diisopropilamida de litio; LHMDS es bis(trimetilsilil)amida de litio; KHMDS es bis(trimetilsilil) amida de potasio; LiOH es hidróxido de litio; m-CPBA es ácido 3-cloroperoxibenzoico; MeCN o ACN es cianuro de metilo o cianometano o etanonitrilo o acetonitrilo, todos nombres del mismo compuesto; MeOH es metanol; MgSO₄ es sulfato de magnesio; mins o min son minutos; Mp o MP es punto de fusión; NaCNBH₃ es cianoborohidruro de sodio; NaOH es hidróxido de sodio; Na₂SO₄ es sulfato de sodio; NBS es N-bromosuccinimida; NH₄Cl es cloruro de amonio; NIS es N-yodosuccinimida; N₂ es nitrógeno; NMM es *N*-metilmorfolina; n-BuLi es n-butil litio; durante toda la noche es O/N; PdCl₂(pdd) es 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); Pd/C es el catalizador conocido como paladio sobre carbono; Pd₂(dba)₃ es un catalizador organometálico conocido como tris(dibencildenacetona) dipaladio(0); Ra Ni o Ni Raney es níquel Raney; Ph es fenilo; PMB es *p*-metoxibencilo; PrOH es 1-propanol; iPrOH es 2-propanol; POCl₃ es óxido de cloruro de fósforo; PTSA es ácido *p*-toluenosulfónico; Pir. o Pir o Pi como se usa en la presente descripción significa piridina; RT o rt o r.t. es temperatura ambiente; sat. es saturado; Si-amina o Si-NH₂ es sílice aminofuncionalizada, disponible en SiliCycle; Si-pir es sílice funcionalizada con piridilo, disponible en SiliCycle; TEA o Et₃N es trietilamina; TFA es ácido trifluoroacético; Tf₂O es anhídrido trifluorometanosulfónico; THF es tetrahidrofurano; TFAA es anhídrido trifluoroacético; THP es tetrahidropiranilo; TMSI es yoduro de trimetilsilicio; H₂O es agua; diNO₂PhSO₂Cl es cloruro de dinitrofenilsulfonilo; 3-F-4-NO₂-PhSO₂Cl es cloruro de 3-fluoro-4-nitrofenilsulfonilo; 2-MeO-4-NO₂-PhSO₂Cl es cloruro de 2-metoxi-4-nitrofenilsulfonilo; y (EtO)₂POCH₂COOEt es un éster trietílico del ácido fosfonoacético conocido como fosfonoacetato de trietilo.

"Compuesto de la invención", como se usa en la presente descripción, se refiere a los compuestos como se definen en las reivindicaciones, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), solvatos e hidratos de estos compuestos. También se describen profármacos de los compuestos descritos en la presente descripción.

Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estos abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos, que podrían ser el resultado de escribir la estructura de derecha a izquierda, *por ejemplo*, se pretende que -CH₂O- se también se mencione como -OCH₂-.

El término "poli" como se usa en la presente descripción significa al menos 2. Por ejemplo, un ion metálico polivalente es un ion metálico que tiene una valencia de al menos 2.

"Porción" se refiere a un radical de una molécula que se une al resto de la molécula.

El símbolo  , ya sea utilizado como un enlace o mostrado perpendicular a un enlace, indica el punto en el que la porción mostrada se une al resto de la molécula.

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique de cualquier otra manera, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o sus combinaciones, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales hidrocarbonados saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, , n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo..

El término "alquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como se exemplifica, pero sin limitar a, -CH₂CH₂CH₂CH₂- , e incluye además los grupos descritos más abajo como "heteroalquileno". Típicamente, un grupo alquilo (o alquileno) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, los preferidos en la invención son aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o "alquileno inferior" es un grupo alquilo o alquileno de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

El término "alquenileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alqueno.

El término "cicloalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un cicloalcano.

El término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un heteroalcano.

El término "heterocicloalquíleno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un heterocicloalcano.

5 El término "aríleno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un arilo.

10 El término "heteroaríleno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroarilo.

15 Los términos "alcoxi," "alquilamino" y "alquilitio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los 10 grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente.

20 El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique de cualquier otra manera, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada estable, o sus combinaciones, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una modalidad ilustrativa, los 25 heteroátomos pueden seleccionarse del grupo que consiste de B, O, N y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomo(s) B, O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la cual el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃. De forma similar, el término "heteroalquíleno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se exemplifica, pero sin limitar a, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-.

25 Para los grupos heteroalquíleno, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera de los extremos de la cadena o ambos (*por ejemplo*, alquienoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Más aun, para los grupos de enlace alquíleno y heteroalquíleno, ninguna orientación del grupo de enlace está implícita en la dirección en la que 30 se escribe la fórmula del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula -C(O)₂R'- representa tanto a -C(O)₂R'- como a -R'C(O)₂-.

35 Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique de cualquier otra manera, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual el heterociclo se une 40 al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitar a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 1-metilazetidin-3-ilo, 1-ethylazetidin-3-ilo, 1-isopropilazetidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-ethylpiperidin-4-ilo o 1-isopropilpiperidin-4-ilo, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

45 Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significa a menos que se indique de cualquier otra manera, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Además, los términos tales como "haloalquilo," incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, se entiende que el término "haloalquilo(C₁-C₄)" incluye, pero sin limitar a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

50 El término "arilo" significa, a menos que se indique de cualquier otra manera, un sustituyente poliinsaturado, aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (preferentemente de 1 o 2 o 3 anillos), que se condensan entre sí o se enlazan covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a los grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos. En una modalidad ilustrativa, el heteroátomo es seleccionado de B, N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomo(s) de nitrógeno son opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenilo-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isooquinolilo, 5-isooquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo anteriormente mencionados son seleccionados del grupo de sustituyentes aceptables descritos más abajo.

60 65 Se entiende que el término "arilalquilo" incluye aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (*por ejemplo*, bencilo, fenetilo).

65 Se entiende que cada uno de los términos anteriores (*por ejemplo*, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") incluye tanto las formas sustituidas como las no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan más abajo.

- Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluidos aquellos grupos a los que se hace referencia frecuentemente como alquieno, alquenilo, heteroalquieno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) se denominan genéricamente como "sustituyentes del grupo alquilo" y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no limitado a: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R'R", -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R", -NR'C(O)₂R', -NR'''-C(NR'R'R")=NR'''', -NR'''-C(NR'R')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR"SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi(C₁-C₄), y fluoroalquilo(C₁-C₄), en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. Cada uno de R', R", R"', R''' y R'''' independientemente se refiere preferentemente a hidrógeno, haloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (*por ejemplo*, arilo sustituido con 1-3 halógenos), grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo sustituidos o no sustituidos. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente seleccionado al igual que cada uno de los grupos R', R", R"', R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R" se unen al mismo átomo de nitrógeno, estos pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6-, o 7-miembros. Por ejemplo, -NR'R" incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la descripción anterior de los sustituyentes, un experto en la técnica comprenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos diferentes a los grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (*por ejemplo*, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (*por ejemplo*, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ y similares).
- Similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se refieren genéricamente como "sustituyentes del grupo arilo." Los sustituyentes se seleccionan de, por ejemplo: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R'R", -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R", -NR"C(O)₂R', -NR'''-C(NR'R'R")=NR'''', -NR'''-C(NR'R')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R", -S(O)₂NR'R", -NR"SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi(C₁-C₄), y fluoroalquilo(C₁-C₄), en un número que varía de cero hasta el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en donde preferentemente R', R", R''' y R'''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente al igual que cada uno de los grupos R', R", R"', R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente.
- Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente pueden reemplazarse con un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CRR')_q-U-, en donde T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace simple, y q es un entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula-A-(CH₂)_r-B-, en donde A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- , -S(O)₂NR'- o un enlace simple, y r es un entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo que así se forma se puede reemplazar opcionalmente con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CRR')_s-X-(CR'R")_d, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'- . Preferentemente los sustituyentes R, R', R" y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ sustituido o no sustituido.
- "Anillo" como se usa en la presente descripción significa un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Un anillo incluye porciones del anillo fundido. El número de átomos en un anillo se define típicamente por el número de miembros en el anillo. Por ejemplo, un "anillo de 5 a 7 miembros" significa que hay 5 o 6 o 7 átomos en el arreglo circular. A menos que se especifique de cualquier otra manera, el anillo incluye opcionalmente un heteroátomo. Por lo tanto, el término "anillo de 5 a 7 miembros" o "anillo de 5 o 6 o 7 miembros" incluye, por ejemplo, fenilo, piridinilo y piperidinilo. La expresión "anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros", "anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 o 7 miembros", por otra parte, incluiría piridinilo y piperidinilo, pero no fenilo. El término "anillo" incluye adicionalmente un sistema de anillo que comprende más de un "anillo", en donde cada "anillo" es independientemente definido como anteriormente.
- Como se usa en la presente descripción, el término "heteroátomo" incluye átomos distintos del carbono (C) e hidrógeno (H). Los ejemplos incluyen oxígeno (O), nitrógeno (N) azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge) y aluminio (Al).
- El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que se puede desplazar por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A manera de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos triflato, cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.
- El símbolo "R" es una abreviatura general que representa un grupo sustituyente que se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

Por cantidad "efectiva" de un fármaco, formulación o permeante se entiende una cantidad suficiente de un agente activo para proporcionar el efecto local o sistémico deseado. Una cantidad "efectiva por vía tópica", "farmacéuticamente efectiva" o "terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de fármaco necesaria para efectuar el resultado terapéutico deseado.

5 Se entiende que el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal de un compuesto de la invención que se prepara con ácidos o bases relativamente no tóxicos, en dependencia de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente descripción. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener mediante el contacto de la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen la sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico (tal como colina o dietilamina o aminoácidos tales como d-arginina, 1-arginina, d-lisina o l-lisina), o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición ácidas se pueden obtener mediante el contacto de la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogencarbónico, fosfórico, monohidrogenfosfórico, dihidrogenfosfórico, sulfúrico, monohidrogensulfúrico, yodídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. Además se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácido glucurónico o galactunónico y similares (ver, por ejemplo, Berge y otros, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan ya sea en sales de adición de base o de ácido.

30 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente mediante el contacto de la sal con una base o ácido y aislamiento de los compuestos originales de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares.

35 Además de las formas salinas, también se describen compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente descripción experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la invención por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*.

40 Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como también en formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen dentro del alcance de la invención. Ciertos compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas.

45 Ciertos compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se incluyen dentro del alcance de la invención. Las representaciones gráficas de los compuestos racémicos, ambiscalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros usados en la presente descripción se toman de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. Las cuñas sólidas y rotas se usan para indicar la configuración absoluta de un estereocentro, a menos que se indique de cualquier otra manera. Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen dobles enlaces olefínicos, otra insaturación, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z o isómeros cis y trans. Igualmente, se incluyen todas las formas tautoméricas.

50 Los compuestos de la invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La invención contempla que todos dichos compuestos, que incluyen isómeros *cis*- y *trans*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, sus mezclas racémicas, y otras mezclas de estos, tales como mezclas enantioméricamente y diastereoméricamente enriquecidas, caen dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como también sus mezclas, se incluyen en esta invención.

60 Los isómeros (R) y (S) y los isómeros *d* y / ópticamente activos pueden prepararse mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante el uso de técnicas convencionales. Si se desea, por ejemplo, un enantiómero particular de un compuesto de la invención, este puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivatización con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, se pueden formar sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activos adecuados, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccional o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y subseciente recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y

diastereómeros se logra frecuentemente mediante el uso de cromatografía que emplea fases estacionarias quirales, opcionalmente en combinación con derivatización química (por ejemplo, formación de carbamatos a partir de aminas).

- 5 Los compuestos de la invención pueden también contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden etiquetarse radiactivamente con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención sean radioactivos o no, estén incluidas dentro del alcance de la invención.
- 10 El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación o medio portador que proporciona el suministro adecuado de una cantidad efectiva de un agente activo como se define en la presente descripción, no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que sea lo suficientemente no tóxico para el hospedero o paciente. Portadores representativos incluyen agua, aceites, tanto vegetal como mineral, bases de crema, bases de loción, bases de ungüento y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores de la penetración, y similares. Su formulación es bien conocida para aquellos en la técnica de cosméticos y productos farmacéuticos tópicos. Se puede encontrar información adicional sobre los portadores en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ra ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).
- 15
- 20 El término "aditivo farmacéuticamente aceptable" se refiere a los conservantes, antioxidantes, fragancias, emulsionantes, colorantes y excipientes conocidos o usados en el campo de la formulación farmacéutica y que no interfieran indebidamente con la efectividad de la actividad biológica del agente activo, y que sea lo suficientemente no tóxico para el hospedero o paciente. Aditivos para formulaciones tópicas son bien conocidos en la técnica, y se pueden añadir a la composición tópica, siempre y cuando sean farmacéuticamente aceptables y no perjudiciales para las células epiteliales o su función. Además, no deben causar deterioro en la estabilidad de la composición. Por ejemplo, cargas inertes, anti-irritantes, adherentes, excipientes, fragancias, opacificantes, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, surfactante, emolientes, agentes colorantes, conservantes, agentes de tamponamiento, otros potenciadores de la penetración, y otros componentes convencionales de formulaciones de suministro tópico o transdérmico como se conocen en la técnica.
- 25
- 30
- 35 El término "excipientes" se conoce convencionalmente como portadores, diluyentes y/o vehículos usados para formular composiciones del fármaco eficaces para el uso deseado.
- 40
- 45 La frase "ingrediente activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo" se refiere a una entidad química que puede tratar de manera efectiva un trastorno, enfermedad o afección objetivo.
- 50 La frase "farmacéuticamente aceptable" significa restos o compuestos que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuados para su uso en seres humanos sin causar efectos biológicos indeseables tales como toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, por ejemplo.
- 55
- 60 La frase "forma farmacéutica oral" se refiere a cualquier formulación farmacéutica administrada a un sujeto a través de la cavidad bucal. Las formas farmacéuticas orales ilustrativas incluyen comprimidos, cápsulas, películas, polvos, bolsitas, gránulos, soluciones, sólidos, suspensiones o como más de una unidad distinta (por ejemplo, gránulos, comprimidos y/o cápsulas que contienen diferentes sustancias activas) empaquetados juntos para su coadministración, y otras formulaciones conocidas en la técnica. Una forma farmacéutica oral puede ser una, dos, tres, cuatro, cinco o seis unidades. Cuando la forma farmacéutica oral tiene múltiples unidades, todas las unidades están contenidas dentro de un único empaque (por ejemplo, un frasco u otra forma de empaque tal como un empaque tipo burbuja). Cuando la forma farmacéutica oral es una unidad individual, puede estar o no en un solo empaque. En una modalidad preferida, la forma farmacéutica oral es una, dos o tres unidades. En una modalidad particularmente preferida, la forma farmacéutica oral es una unidad.
- 65 La frase "unidad", como se usa en la presente descripción, se refiere al número de objetos discretos a administrar que comprenden la forma farmacéutica. En algunas modalidades, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención en una cápsula. Esta es una unidad individual. En algunas modalidades, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención como parte de una dosis terapéuticamente efectiva de una crema o ungüento. Esta también es una unidad individual. En algunas modalidades, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la

invención y otro ingrediente activo contenido dentro de una cápsula, o como parte de una dosis terapéuticamente efectiva de una crema o ungüento. Esta es una unidad individual, independientemente de que el interior de la cápsula incluya o no múltiples gránulos discretos del ingrediente activo. En algunas modalidades, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención en una cápsula y el ingrediente activo en una segunda cápsula.

5 Esta es una forma farmacéutica de dos unidades, tal como dos cápsulas o comprimidos, y por ello dichas unidades están contenidas en un solo empaque. Por lo tanto, el término "unidad" se refiere al objeto que se administra al animal, no a los componentes internos del objeto.

10 "Medio biológico", tal como se usa en la presente descripción, se refiere tanto a medios biológicos *in vitro* como *in vivo*. Los "medios biológicos" *in vitro* ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, cultivo celular, cultivo de tejidos, homogeneizados, plasma y sangre. Las aplicaciones *in vivo* se realizan generalmente en mamíferos, preferentemente seres humanos.

15 "Inhibir" y "bloquear" se usan indistintamente en la presente descripción para referirse al bloqueo parcial o total de una enzima, tal como PARP1 (Poli ADP Ribosa Polimerasa) y/o PARP2 y/o tubulina.

20 También se describen, pero no se reivindican, compuestos que son especies poli- o multivalentes, que incluyen, por ejemplo, especies tales como dímeros, trímeros, tetrámeros y homólogos superiores de los compuestos de uso en la invención o análogos reactivos de los mismos.

20 II. Introducción

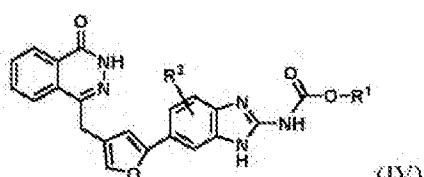
25 La invención proporciona nuevos compuestos. Los nuevos compuestos, así como también las formulaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos o combinaciones de estos compuestos con al menos un agente terapéutico adicional, pueden usarse, entre otras cosas, para tratar enfermedades, que incluyen el cáncer.

III. Los Compuestos

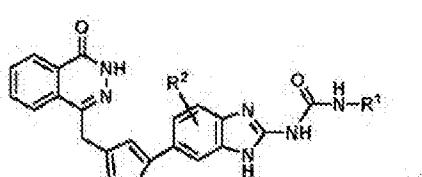
III.a)

30 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones.

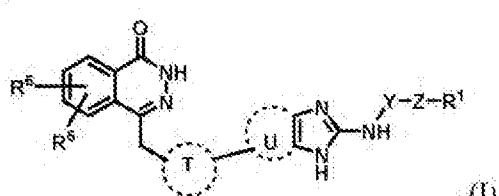
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal, un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con



40 fórmula (IV)

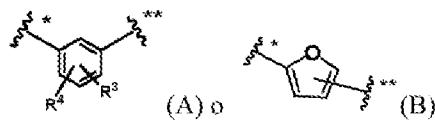


50 fórmula (V)



55 fórmula (I)

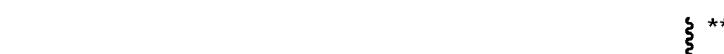
60 en donde T tiene una estructura que es



en donde



representa un enlace covalente al grupo metileno en la fórmula (I) y



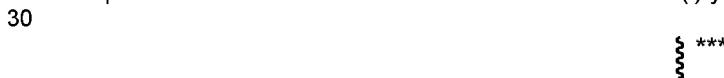
representa un enlace covalente al anillo U en la fórmula (I) en donde la fórmula (C)



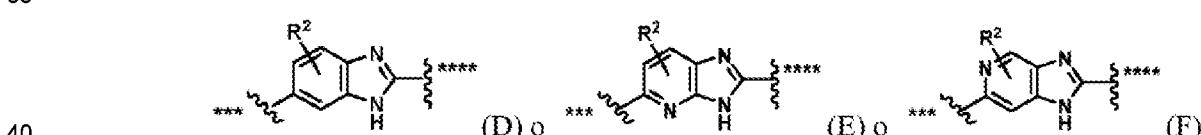
en donde



representa un enlace covalente al anillo T en la fórmula (I) y



35 representa un enlace covalente a -NH-Y-Z-R¹ en la fórmula (I), tiene una estructura que es



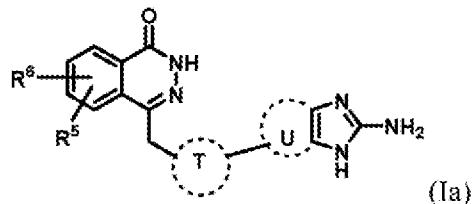
o



50 en donde Y es C(O) o S(O)₂; Z es -O- o -CH₂- o -NH- o -N(CH₂R⁷)- en donde R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o heteroalquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido o arilalquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; R² es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; R³ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; R⁴ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; R⁵ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; y R⁶ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido.

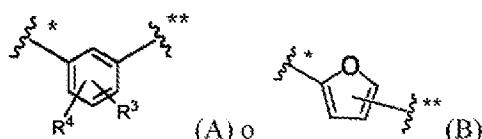
60 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal, un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (Ia):

5



10 en donde T tiene una estructura que es

15



en donde

20



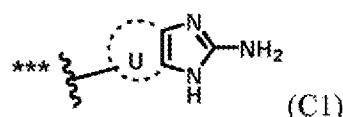
representa un enlace covalente al grupo metíleno en la fórmula (Ia) y

25



representa un enlace covalente al anillo U en la fórmula (Ia) en donde la fórmula (C1)

30



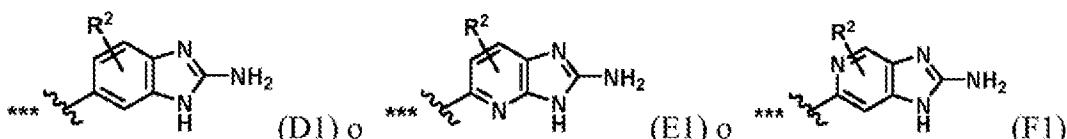
35 en donde



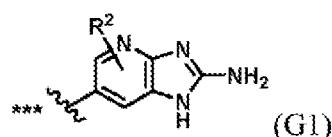
40

representa un enlace covalente al anillo T en la fórmula (Ia), tiene una estructura que es

45



50



55

en donde R² es hidrógeno o halógeno o sustituido o no sustituido C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ alquilo; R³ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; R⁴ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; R⁵ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; y R⁶ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido.

65

En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O). En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y

R^6 son como se describen en la presente descripción, Y es $S(O)_2$. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se describen en la presente descripción, Z es $-O-$. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se describen en la presente descripción, Z es $-CH_2-$. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se describen en la presente descripción, Z es $-NH-$. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se describen en la presente descripción, Z es $-N(CH_2R^7)-$.

En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R², R³, R⁴ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, R⁵ es halógeno y R⁶ es halógeno. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R², R³, R⁴ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, R⁵ es halógeno y R⁶ es flúor o cloro. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R², R³, R⁴ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, Y es C(O), Z es -O-, R⁵ es hidrógeno, y R⁶ es halógeno o haloalquilo C₁ o C₂ o C₃ no sustituido o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R², R³, R⁴ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, R⁶ es hidrógeno, y R⁵ es halógeno o haloalquilo C₁ o C₂ o C₃ no sustituido o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido.

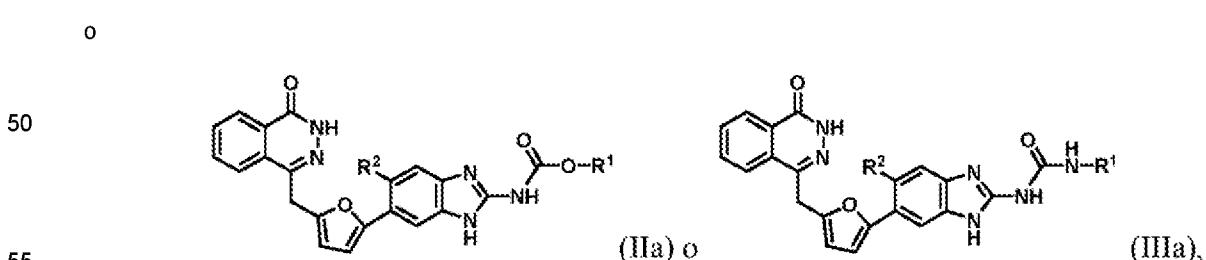
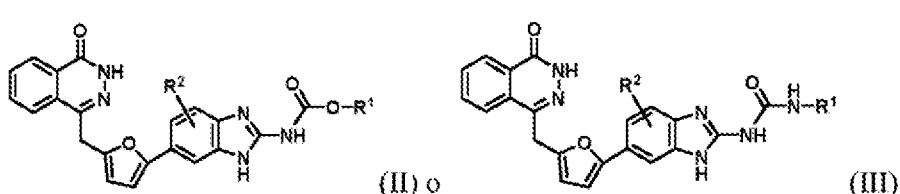
En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, R² es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido, R³ es hidrógeno o halógeno o haloalquilo C₁ o C₂ o C₃ no

En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, y R² es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, y R² es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, y R² es CH₃. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, y R² es H. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -

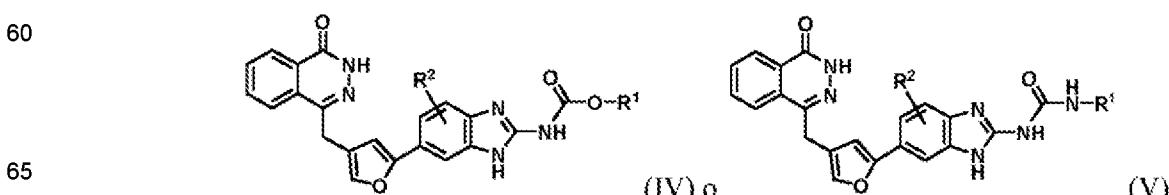
NH- o -N(CH₂R⁷)-, y R² es halógeno. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, y R² es flúor o cloro. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -O- o -NH- o -N(CH₂R⁷)-, y R² es cloro.

R¹, R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R² es H o F o CH₃, R⁵ es H, R⁶ es H y R⁷ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹ y R³ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R² es H o F o CH₃, R⁴ es H, R⁵ es H, R⁶ es H y R⁷ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹ es como se describe en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R² es H o F o CH₃, R³ es F, R⁴ es H, R⁵ es H, R⁶ es H y R⁷ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹ es como se describe en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R² es H o F o CH₃, R³ es F, R⁴ es H, R⁵ es H, R⁶ es H y R⁷ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)- y R⁷ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R⁷ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido y R¹ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R⁷ es metilo o etilo o propilo o isopropilo y R¹ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R⁷ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido y R¹ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R⁷ es metilo o etilo o propilo o isopropilo y R¹ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R⁵ es H, R⁶ es H y R⁷ es metilo o etilo o propilo o isopropilo y R¹ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R³ es como se describe en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R² es H o F o CH₃, R⁴ es H, R⁵ es H, R⁶ es H y R⁷ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R³ es como se describe en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R² es H o F o CH₃, R⁴ es H, R⁵ es H, R⁶ es H y R⁷ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R³ es como se describe en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R² es H o F o CH₃, R⁴ es H, R⁵ es H, R⁶ es H y R⁷ es metilo o etilo o propilo o isopropilo. En una modalidad ilustrativa, de acuerdo con la fórmula (I), R³ es como se describe en la presente descripción, Y es C(O), Z es -N(CH₂R⁷)-, R² es H o F o CH₃, R⁴ es H, R⁵ es H, R⁶ es H y R⁷ es metilo o etilo o propilo o isopropilo.

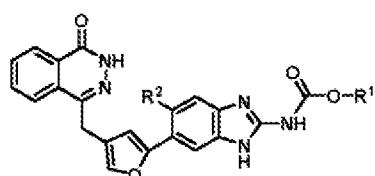
En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es



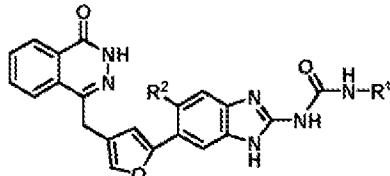
55 en donde R¹ y R² son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es



0



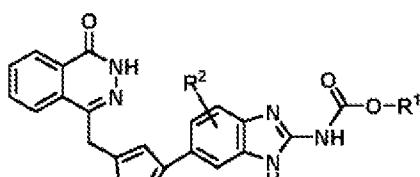
(IVa)



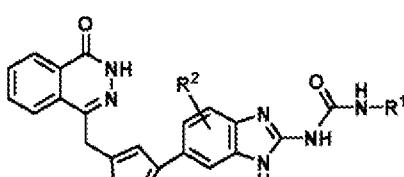
(Va)

5
10

en donde R¹ y R² son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es



(VI)



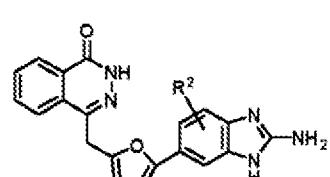
(VII)

15
20

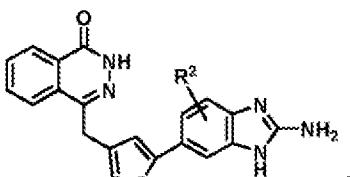
en donde R¹ y R² son como se describen en la presente descripción.

30

En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es



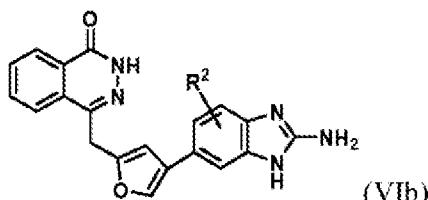
(VIIa)



(VIIa)

25
30
35

en donde R¹ y R² son como se describen en la presente descripción.



(VIIb)

40
45
50
55
60
65

En una modalidad ilustrativa, la estructura es de acuerdo con una de la siguiente tabla, en donde R¹ es como se describe en la presente descripción, cuando corresponda

Cmpt	Forma	R ²
1	II	H
2	II	F
3	II	CH ₃
4	IIIa	H
5	IIIa	F
6	IIIa	CH ₃

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

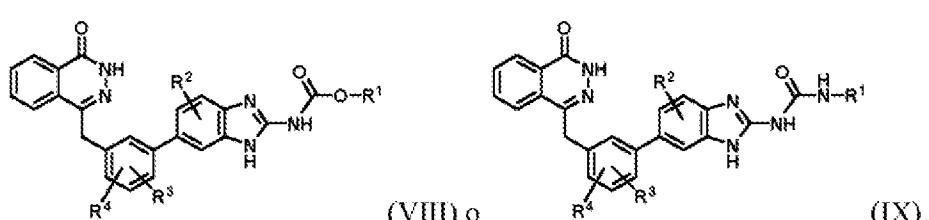
55

60

65

7	III	H
8	III	F
9	III	CH ₃
10	IIIa	H
11	IIIa	F
12	IIIa	CH ₃
13	IV	H
14	IV	F
15	IV	CH ₃
16	IVa	H
17	IVa	F
18	IVa	CH ₃
19	V	H
20	V	F
21	V	CH ₃
22	VA	H
23	VA	F
24	VA	CH ₃
25	VI	H
26	VI	F
27	VI	CH ₃
28	Vla	H
29	Vla	F
30	Vla	CH ₃
31	VII	H
32	VII	F
33	VII	CH ₃
34	VIIa	H
35	VIIa	F
36	VIIa	CH ₃
37	IIb	H
38	IIb	F
39	IIb	CH ₃
40	IVb	H
41	IVb	F
42	IVb	CH ₃
43	VIb	H
44	VIb	F
45	VIb	CH ₃

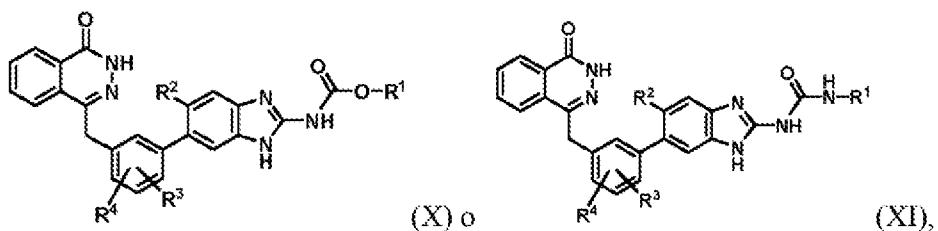
En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es



en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción.

En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es

5

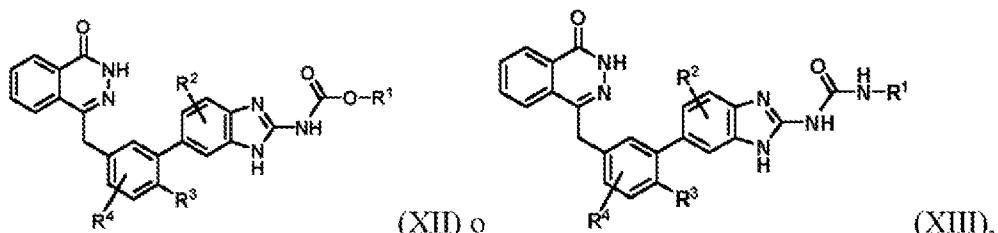


en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción.

En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es

15

20



en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción.

En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es

30

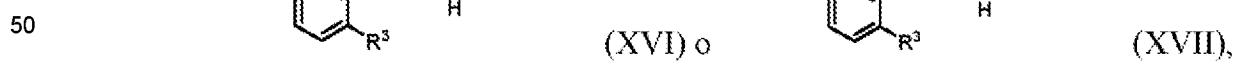


en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción.

40

En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es

45

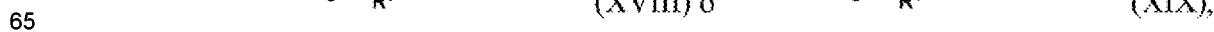


en donde R¹, R² y R³ son como se describen en la presente descripción.

55

En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es

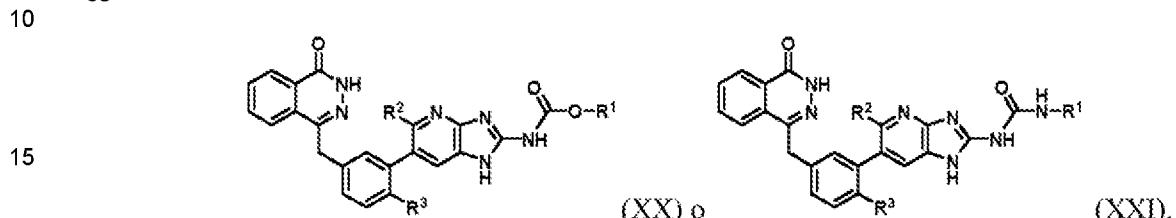
60



65

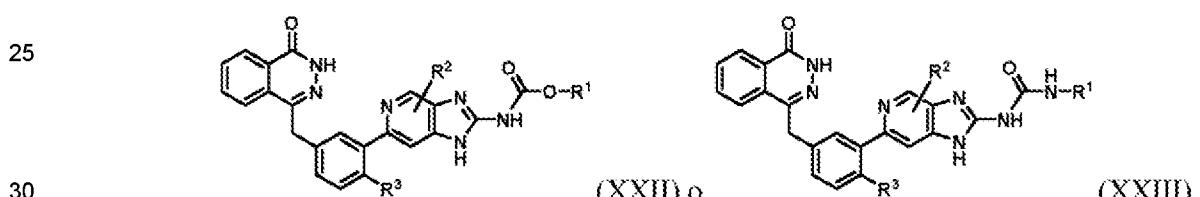
en donde R¹, R² y R³ son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (XVIII) o (XIX) en donde R² es hidrógeno o F o Cl o alquilo C₁ o C₂ o C₃ no sustituido; R³ es hidrógeno o C₁ o C₂ o C₃ no sustituido o alquilo o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ sustituido o no sustituido; y R¹ es como se describe en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (XVIII) o (XIX) en donde R² es H; R³ es F; y R¹ es como se describe en la presente descripción.

En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es



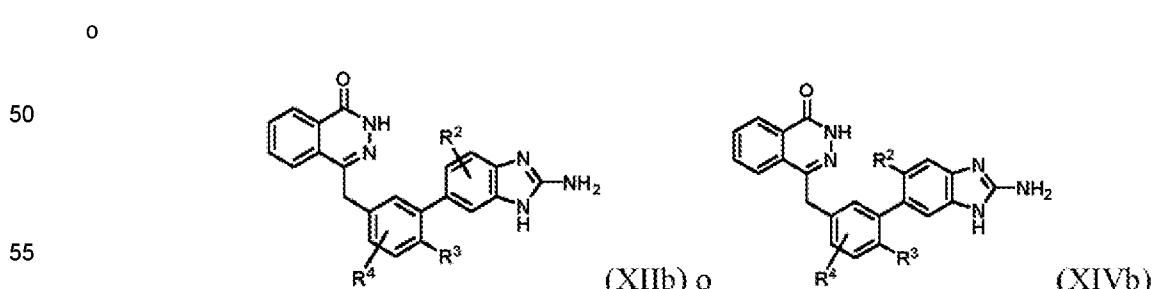
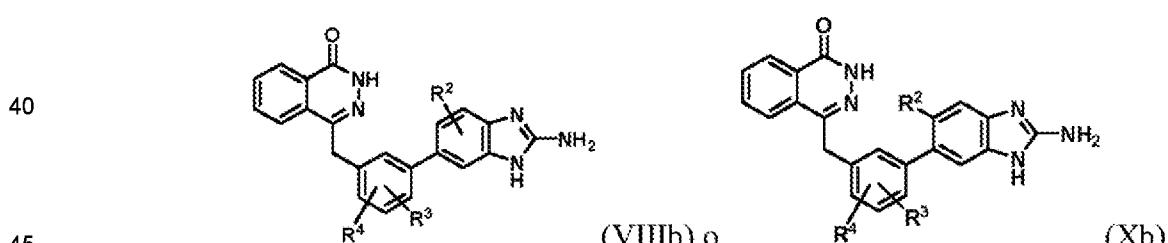
20 en donde R² y R³ son como se describen en la presente descripción.

25 En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es



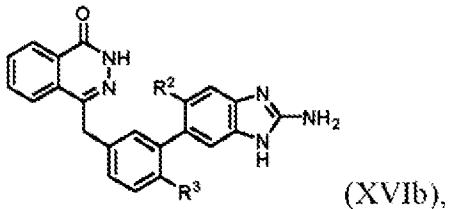
35 en donde R² y R³ son como se describen en la presente descripción.

40 En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, tiene una estructura que es



60

65

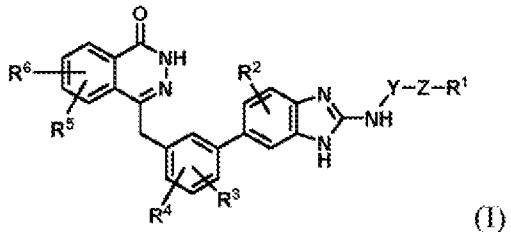


5

en donde R^2 y R^3 son como se describen en la presente descripción.

En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (Ia) o (VIII) o (VIIIb) o (IX) o (X) o (Xb) o (XI) o (XII) o (XIIb) o (XIII) o (XIV) o (XIVb) o (XV) o (XVI) o (XVIb) o (XVII) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R² es hidrógeno o F o Cl o alquilo C₁ o C₂ o C₃ no sustituido; R³ es hidrógeno o F o Cl o C₁ o C₂ o C₃ no sustituido o alquilo o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno o F o Cl o C₁ o C₂ o C₃ no sustituido o alquilo o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ sustituido o no sustituido.

- compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es propilo o -CH₂CH₂F o -CH₂CHF₂ o -CH₂CF₃ o -CH(CH₃)₂ o -CH(CH₃)(CH₂CH₃) o ciclopropilo o ciclobutilo o ciclopentilo o ciclohexilo u oxetanilo o tetrahidropiranilo o azetidinilo o metilazetidinilo o piperidinilo o metilpiperidinilo o fenilo o bencilo o -(CH₂)_mNR^{1b}R^{1c}, en donde R^{1b} es hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ sustituido o no sustituido y R^{1c} es hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ sustituido o no sustituido y m es 1 o 2 o 3, con la condición de que R^{1b} y R^{1c} se puedan unir opcionalmente para formar un anillo de 4-7 miembros.
- En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H y R³ es H. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H y R³ es F. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es metilo, R² es F y R³ es F. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es etilo, R² es F y R³ es F. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es F y R³ es F. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es metilo; R² es H; y R³ es -CH₃. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es etilo; R² es H; y R³ es -CH₃. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H; y R³ es -CH₃. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es etilo; R² es H; y R³ es -OCH₃. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es metilo; R² es H; y R³ es -OCH₃. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H; y R³ es -OCH₃. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es etilo; R² es H; y R³ es -OCH₂CH₃. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H; y R³ es -OCH₂CH₃. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es metilo; R² es H; y R³ es F. En una modalidad ilustrativa, el compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, es de acuerdo con las fórmulas (I) o (VIII) o (IX) o (X) o (XI) o (XII) o (XIII) o (XIV) o (XV) o (XVI) o (XVII) o (XVIII) o (XIX) o (XX) o (XXI) o (XXII) o (XXIII), en donde R¹ es etilo; R² es H; y R³ es F. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I):



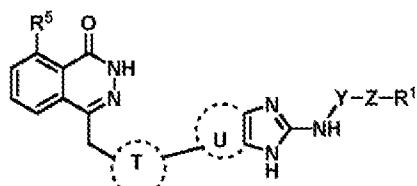
en donde Y es C(O) o S(O)₂; Z es -O- o -CH₂- o -NH- o -N(CH₂R⁷)- en donde R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o arilo o arilalquilo sustituido o no sustituido; R² es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; R³ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; R⁴ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; R⁵ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido; y R⁶ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido.

descripción, R⁵ es flúor o cloro o bromo. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es CH₃. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es C₁ o C₂ o C₃ no sustituido o heteroalquilo. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es alcoxi C₁ o C₂ o C₃. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es -OCH₃. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es haloalquilo C₁ o C₂ o C₃. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es CF₃. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es hidrógeno.

En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es hidrógeno o halógeno o haloalquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o heteroalquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es halógeno. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es flúor o cloro o bromo. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es CH₃. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es heteroalquilo C₁ o C₂ o C₃. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es alcoxi C₁ o C₂ o C₃. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es -OCH₃. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es haloalquilo C₁ o C₂ o C₃ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es CF₃. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es hidrógeno.

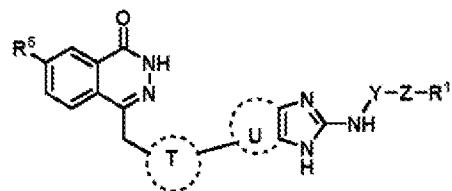
En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es halógeno y R⁶ es halógeno. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es halógeno y R⁶ es flúor o cloro. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es halógeno o haloalquilo C₁ o C₂ o C₃ no sustituido o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido. En una modalidad ilustrativa, para una fórmula descrita en la presente descripción, Y, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción, R⁶ es hidrógeno y R⁵ es halógeno o haloalquilo C₁ o C₂ o C₃ no sustituido o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



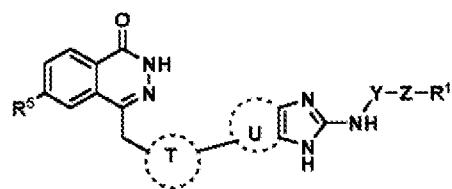
en donde R⁵ es F o CH₃.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



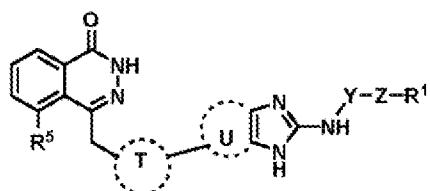
en donde R^5 es F o Cl o CH_3 o CF_3 u OCH_3 .

10 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



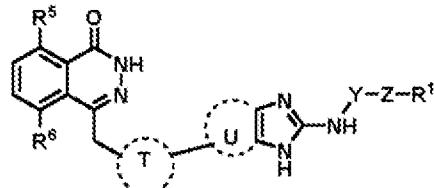
20 en donde R^5 es F o Cl o CH_3 o CF_3 u OCH_3 u OCF_3 .

25 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



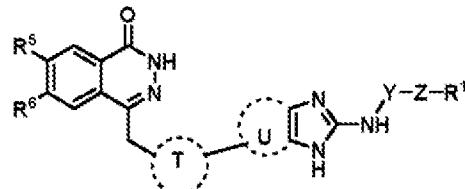
35 en donde R^5 es F o Cl o CH_3 o CF_3 u OCH_3 .

35 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



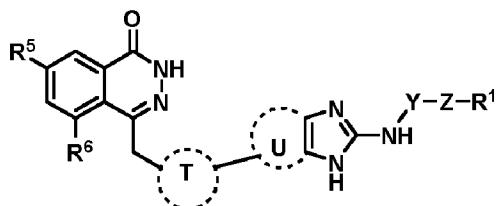
45 en donde R^5 es F y R^6 es F.

50 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



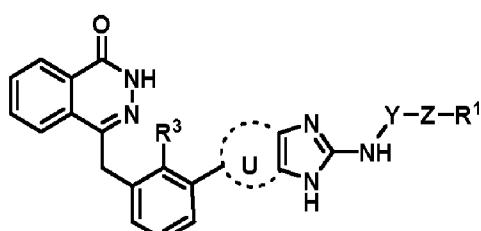
60 en donde R^5 es F y R^6 es F o R^5 es OCH_3 y R^6 es OCH_3 .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



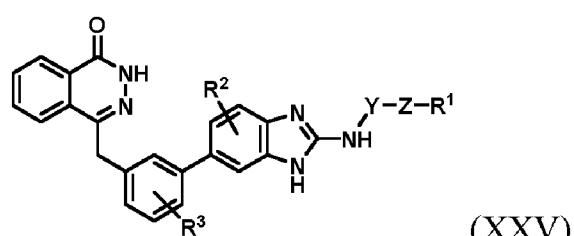
10 en donde R^5 es F y R^6 es F o R^5 es OCH_3 y R^6 es OCH_3 .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula:



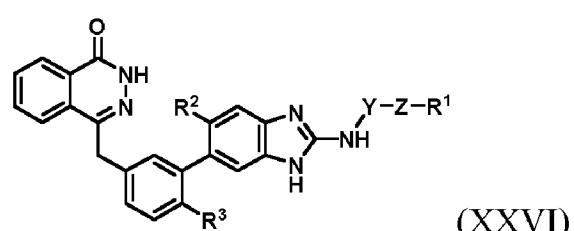
20 en donde R^3 es como se describe en la presente descripción.

25 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXV):



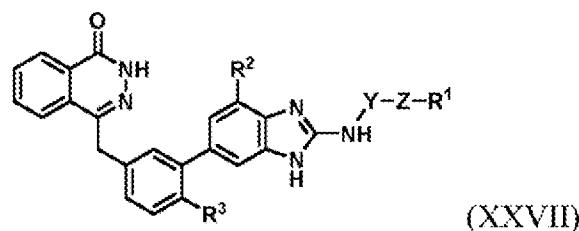
en donde Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 son como se describen en la presente descripción.

40 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXVI):



en donde Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 son como se describen en la presente descripción.

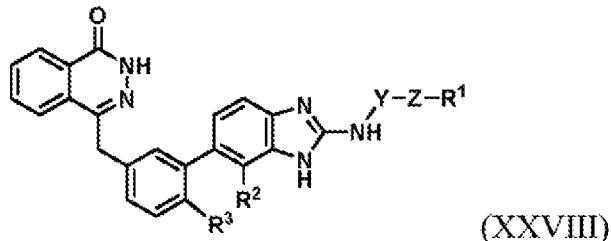
55 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXVII):



en donde Y, Z, R¹, R² y R³ son como se describen en la presente descripción.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXVIII):

5



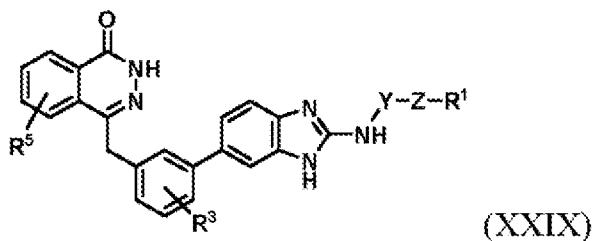
10

en donde Y, Z, R¹, R² y R³ son como se describen en la presente descripción.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXIX):

15

20



25

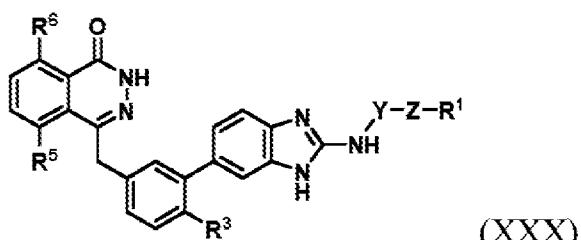
en donde Y, Z, R¹, R³ y R⁵ son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto es de acuerdo con la fórmula (XXIX), en donde Y es C(O), Z es O o NH, R¹ es etilo, R³ es F y R⁵ es como se describe en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto es de acuerdo con la fórmula (XXIX), en donde Y es C(O), Z es O o NH, R¹ es metilo, R³ es F y R⁵ es como se describe en la presente descripción.

30

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXX):

40

45



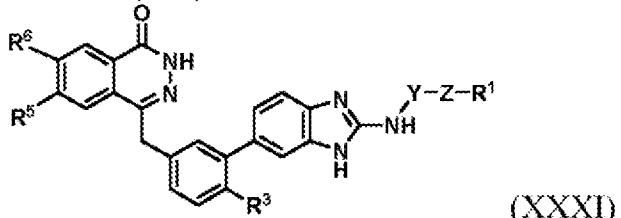
50

en donde Y, Z, R¹, R³, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto es de acuerdo con la fórmula (XXX), en donde Y es C(O), Z es O o NH, R¹ es etilo, R³ es F y R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto es de acuerdo con la fórmula (XXX), en donde Y es C(O), Z es O o NH, R¹ es metilo, R³ es F y R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción.

55

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXXI):

60



65

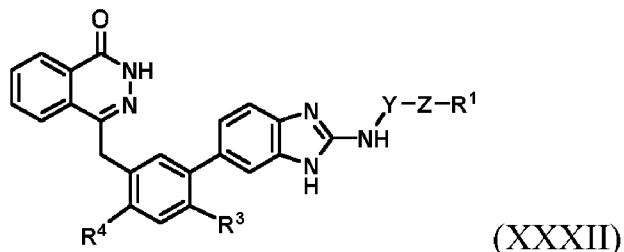
en donde Y, Z, R¹, R³, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el

compuesto es de acuerdo con la fórmula (XXXI), en donde Y es C(O), Z es O o NH, R¹ es etilo, R³ es F y R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto es de acuerdo con la fórmula (XXXI), en donde Y es C(O), Z es O o NH, R¹ es metilo, R³ es F y R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción.

5

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXXII):

10



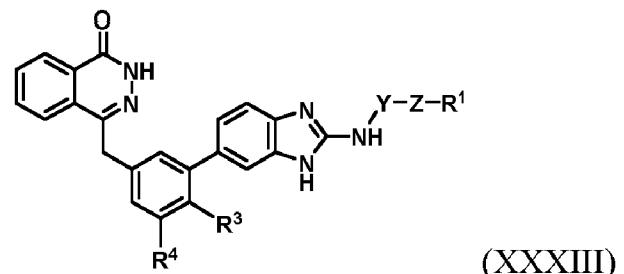
15

en donde Y, Z, R¹, R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción.

20

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXXIII):

25



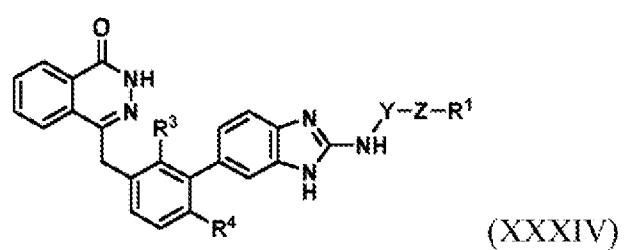
30

en donde Y, Z, R¹, R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción.

35

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXXIV):

40



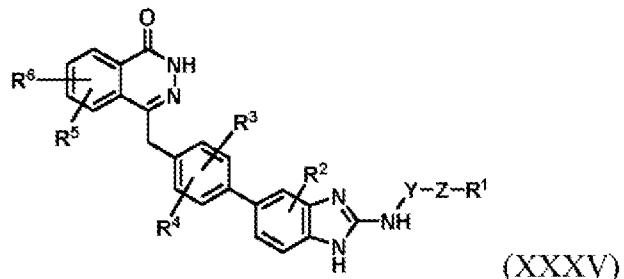
45

en donde Y, Z, R¹, R³ y R⁴ son como se describen en la presente descripción.

50

También se describe, pero no se reivindica, un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXXV):

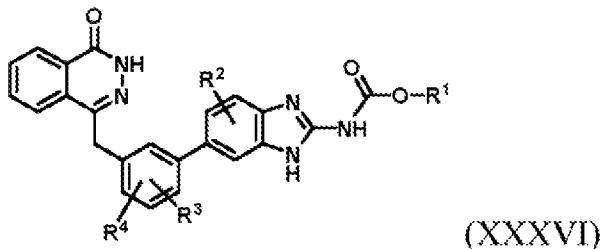
55



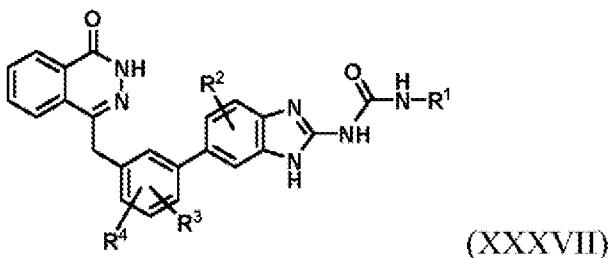
60

en donde Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción.

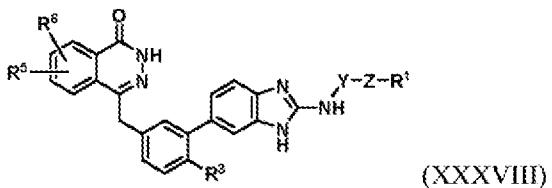
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXXVI):



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXXVII):



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (XXXVIII):



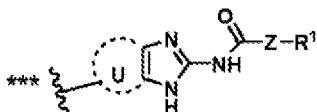
en donde Y, Z, R¹, R³, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto es de acuerdo con la fórmula (XXXVIII), en donde Y es C(O), Z es O o NH, R¹ es etilo, R³ es F y R⁵ y R⁶

son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto es de acuerdo con la fórmula (XXXVIII), en donde Y es C(O), Z es O o NH, R¹ es metilo, R³ es F y R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, el compuesto es de acuerdo con la fórmula (XXXVIII), en donde Y es C(O), Z es O o NH, R³ es F y R¹, R⁵ y R⁶ son como se describen en la presente descripción.

5

En una modalidad ilustrativa, el compuesto es de acuerdo con una fórmula descrita en la presente descripción, en donde esta estructura

10



15

se selecciona del grupo en la siguiente tabla

20

30

En una modalidad ilustrativa, alquilo es alquilo lineal. En otra modalidad ilustrativa, alquilo es alquilo ramificado.

35

En una modalidad ilustrativa, heteroalquilo es heteroalquilo lineal. En otra modalidad ilustrativa, heteroalquilo es heteroalquilo ramificado.

40

45

50

55

60

65

En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato del mismo, o una de sus combinaciones. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal del mismo. En una modalidad ilustrativa, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o un hidrato del mismo. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o un solvato del mismo. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona una sal de un compuesto descrito en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, esta invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un hidrato de un compuesto descrito en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un solvato de un compuesto descrito en la presente descripción.

55

III. b) Combinaciones que comprenden agentes terapéuticos adicionales.

60

65

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con agentes terapéuticos adicionales. Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un agente terapéutico adicional. En una modalidad ilustrativa, la combinación comprende un compuesto descrito en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un agente terapéutico adicional. En una modalidad ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la combinación comprende: a) un compuesto de la invención y b) un primer agente terapéutico adicional. En una modalidad ilustrativa, la combinación comprende: a) un compuesto de la invención; b) un primer agente terapéutico adicional; y c) un segundo agente terapéutico adicional. En una modalidad ilustrativa, la combinación comprende: a) un compuesto de la invención; b) un primer agente terapéutico adicional; c) un segundo agente terapéutico adicional; y d) un tercer agente terapéutico adicional. En una

- modalidad ilustrativa, la combinación comprende: a) un compuesto de la invención de acuerdo con una fórmula proporcionada en la presente descripción y b) un primer agente terapéutico adicional. En una modalidad ilustrativa, la combinación comprende: a) un compuesto de la invención de acuerdo con una fórmula proporcionada en la presente descripción; b) un primer agente terapéutico adicional; y c) un segundo agente terapéutico adicional.
- 5 En una modalidad ilustrativa, un agente terapéutico adicional es un tratamiento quimioterapéutico y/o de radiación. En una modalidad ilustrativa, un agente terapéutico adicional es el tratamiento con radiación. En una modalidad ilustrativa, un agente terapéutico adicional es un agente antitumoral. En una modalidad ilustrativa, un agente terapéutico adicional es un agente alquilante antitumoral, un antimetabolito antitumoral, un antibiótico antitumoral, un agente antitumoral de origen vegetal, un compuesto de organoplatino antitumoral, un derivado de camptotecina antitumoral, un inhibidor de tirosina cinasa antitumoral, un inhibidor de punto de regulación, un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de la angiogénesis, una inmunoterapia, un interferón o un modificador de la respuesta biológica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 15 Cuando un compuesto de la invención se usa en combinación con al menos un agente terapéutico adicional activo contra el mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis cuando el compuesto se usa solo. Las dosis adecuadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para su uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se trata y la edad y la afección del paciente y será en última instancia a criterio del médico practicante.
- 20 25 En una modalidad ilustrativa, el agente terapéutico adicional es útil en el tratamiento del cáncer. En una modalidad ilustrativa, el agente terapéutico adicional es cisplatino. En una modalidad ilustrativa, el agente terapéutico adicional es paclitaxel.
- 30 35 Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse simultánea o secuencialmente en una forma farmacéutica unitaria. La forma farmacéutica unitaria puede ser una forma farmacéutica unitaria única o múltiple. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona una combinación en una forma farmacéutica unitaria individual. Un ejemplo de una forma farmacéutica unitaria individual es una cápsula en donde tanto el compuesto de la invención como el agente terapéutico adicional están contenidos dentro de la misma cápsula. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona una combinación en una forma farmacéutica de dos unidades. Un ejemplo de una forma farmacéutica de dos unidades es una primera cápsula que contiene el compuesto de la invención y una segunda cápsula que contiene el agente terapéutico adicional. Por lo tanto, el término "unidad individual", "dos unidades" o "unidad múltiple" se refiere al objeto que ingiere el paciente, no a los componentes interiores del objeto. Las dosis adecuadas de agentes terapéuticos conocidos se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica.
- 40 45 50 Las combinaciones a las que se hace referencia en la presente descripción pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica. Por lo tanto, una modalidad ilustrativa de la invención es una formulación farmacéutica que comprende a) un compuesto de la invención; b) un agente terapéutico adicional y c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria individual. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dos unidades. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dos unidades que comprende una primera forma farmacéutica unitaria y una segunda forma farmacéutica unitaria, en donde la primera forma farmacéutica unitaria incluye a) un compuesto de la invención y b) un primer excipiente farmacéuticamente aceptable; y la segunda forma farmacéutica unitaria incluye c) un agente terapéutico adicional y d) un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Debe entenderse que la invención cubre todas las combinaciones de aspectos y/o modalidades reivindicadas en la presente descripción.
- 55 IV. Métodos para inhibir PARP y/o tubulina
- 60 Los compuestos de la invención inhiben una o más proteínas, y dichas una o más proteínas son PARP y/o tubulina, y por lo tanto tienen el potencial de tratar enfermedades en las que estas proteínas están asociadas. Los compuestos de la invención inhiben la tubulina y, por lo tanto, tienen el potencial de tratar enfermedades en las que está asociada la tubulina. Los compuestos de la invención inhiben la PARP y, por lo tanto, tienen el potencial de tratar enfermedades en las que está asociada la PARP. En una modalidad ilustrativa, la PARP es PARP1. En una modalidad ilustrativa, la PARP es PARP2. En una modalidad ilustrativa, los compuestos de la invención inhiben una o más proteínas, y dichas una o más proteínas son PARP1 y/o PARP2 y/o tubulina, y por lo tanto tienen el potencial de tratar enfermedades en las que estas proteínas están asociadas.
- 65 66 En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para inhibir PARP y/o tubulina, dicho método comprende: poner en contacto dicha PARP y/o tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención,

de esta manera se inhibe dicha PARP y/o tubulina. En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para inhibir PARP, dicho método comprende: poner en contacto dicha PARP con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, para inhibir de esta manera dicha PARP. En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para inhibir la tubulina, dicho método comprende: poner en contacto dicha tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, para inhibir de esta manera dicha tubulina. En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para inhibir PARP1 y/o PARP2 y/o tubulina, dicho método comprende: poner en contacto dicha PARP1 y/o PARP2 y/o tubulina con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, para inhibir de esta manera dicha PARP1 y/o PARP2 y/o tubulina. En una modalidad ilustrativa, la una o más proteínas es una proteína que es PARP1. En una modalidad ilustrativa, la una o más proteínas es una proteína que es PARP2. En una modalidad ilustrativa, la una o más proteínas es una proteína que es tubulina. En una modalidad ilustrativa, la una o más proteínas son dos proteínas que son PARP1 y tubulina. En una modalidad ilustrativa, la una o más proteínas son dos proteínas que son PARP2 y tubulina. En una modalidad ilustrativa, la una o más proteínas son dos proteínas que son PARP1 y PARP2. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un método para inhibir PARP1 y/o PARP2 y/o tubulina, que comprende: poner en contacto dicha PARP1 y/o PARP2 y/o tubulina con una cantidad efectiva del compuesto de la invención, para inhibir de esta manera dicha PARP1 y/o PARP2 y/o tubulina.

V. Métodos para tratar enfermedades

20 Los compuestos de la invención exhiben potencia contra enfermedades, tales como el cáncer, y por lo tanto tienen el potencial de lograr eficacia terapéutica en los animales descritos en la presente descripción.

En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad. El método incluye administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, suficiente para tratar la enfermedad. En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un animal que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, en donde el animal necesita tratamiento, suficiente para tratar la enfermedad. En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un animal que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, en donde el animal no necesita de cualquier otra manera tratamiento con el compuesto de la invención, suficiente para tratar la enfermedad. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es un tumor. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es un tumor y el tumor es benigno o no canceroso. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es un tumor y el tumor es maligno o canceroso. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es un tumor y el tumor es benigno (no canceroso). En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es cáncer. En una modalidad ilustrativa, el término "cáncer" define cualquier crecimiento canceroso maligno. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es un sarcoma, cáncer corticosuprarrenal, cáncer anal, anemia aplásica, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, metástasis ósea, un cáncer del sistema nervioso central (SNC), un cáncer del sistema nervioso periférico (SNP), cáncer de mama, enfermedad de Castleman, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, tumores de la familia de Ewing (por ejemplo, sarcoma de Ewing), cáncer de ojos, cáncer de vesícula biliar, un tumor carcinoide gastrointestinal, un tumor del estroma gastrointestinal, enfermedad trofoblástica gestacional, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, cáncer de riñón, cáncer de laringe, un cáncer de hipofaringe, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia infantil, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, un tumor carcinoide de pulmón, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, un cáncer de cavidad nasal, un cáncer paranasal, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, un cáncer de cavidad bucal, un cáncer de orofaringe, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pene, tumor hipofisiario, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de tejidos blandos del adulto, cáncer de piel tipo melanoma, cáncer de piel no melanoma, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer de útero (por ejemplo, sarcoma uterino), cáncer de vagina, cáncer de vulva o macroglobulinemia de Waldenstrom.

En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es un cáncer de la sangre, tal como leucemia, cáncer de la piel, tal como melanoma, cáncer de colon, cáncer del pulmón, cáncer de ovario, cáncer del útero, cáncer de la mama, cáncer de la próstata, cáncer del páncreas. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es un cáncer del sistema nervioso central o un cáncer del sistema renal. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es un cáncer de tejido blando. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es mieloma múltiple. En una modalidad ilustrativa, el cáncer es un cáncer de ovario. En una modalidad ilustrativa, el cáncer es cáncer de útero. En una modalidad ilustrativa, el cáncer es cáncer de páncreas. En una modalidad ilustrativa, el cáncer es cáncer de pulmón. En una modalidad ilustrativa, el cáncer es cáncer de cerebro. En una modalidad ilustrativa, el cáncer es cáncer de piel. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de colon. En una modalidad ilustrativa, el cáncer se deriva de células madre cancerosas.

En una modalidad ilustrativa, el cáncer es cáncer de mama. En una modalidad ilustrativa, el cáncer de mama es negativo para uno o más del receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR) o el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). En una modalidad ilustrativa, el cáncer de mama es negativo para uno o más de ER, PR o HER2; y en donde el cáncer de mama es positivo para uno o más de ER, PR o HER2. En una

modalidad ilustrativa, el cáncer de mama es negativo para dos de ER, PR o HER2. En una modalidad ilustrativa, el cáncer de mama es negativo para ER y negativo para PR.

- 5 En una modalidad ilustrativa, el cáncer de mama es negativo para ER y negativo para HER2. En una modalidad ilustrativa, el cáncer de mama es negativo para PR y negativo para HER2. En una modalidad ilustrativa, el cáncer de mama es un cáncer de mama negativo para ER. En una modalidad ilustrativa, el cáncer de mama es un cáncer de mama negativo para HER2.
- 10 En una modalidad ilustrativa, un compuesto de la invención trata una enfermedad en un animal, mediante la inhibición de la polimerización de la tubulina y/o la actividad de PARP. Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediante la inhibición de una o ambas de la polimerización de la tubulina y la actividad de PARP que comprende la etapa de administrar compuestos de la invención a un paciente que lo necesita.
- 15 En una modalidad ilustrativa, un compuesto de la invención se usa en una etapa temprana de una enfermedad, o antes del inicio temprano, o después de una progresión significativa, que incluye la metástasis en caso de cáncer. El término "tratamiento" o "tratamiento" aplicado a un tumor puede referirse a una reducción de la carga en un paciente, tal como una reducción en la tasa de proliferación celular, una destrucción de células proliferativas enfermas, una reducción de la masa tumoral o del tamaño del tumor, un retraso de la progresión del tumor, o una supresión completa del tumor.
- 20 En una modalidad ilustrativa, un compuesto de la invención puede usarse en el tratamiento de cánceres deficientes en la reparación de doble hebra (DSB) del ADN dependiente de recombinación homóloga (HR), que consisten o comprenden una o más células cancerosas que tienen una capacidad reducida o anulada para reparar las DSB del ADN a través de esa vía.
- 25 En una modalidad ilustrativa, un compuesto de la invención puede usarse en cualquier estado patológico en el que una o ambas de polimerización de la tubulina y PARP desempeñen una función.
- 30 En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es una infección bacteriana. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es una infección ulcerosa bacteriana. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es una infección viral. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es una infección por herpes simple. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es una infección por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es una infección por protozoos. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es una infección por parásitos flagelados. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es una enfermedad de Chagas. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es Leishmania.
- 35 En una modalidad ilustrativa, la enfermedad es hiperplasia de la neoíntima vascular.
- 40 En una modalidad ilustrativa, la invención proporciona un uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad descrita en la presente descripción.
- 45 En una modalidad ilustrativa, un compuesto de la invención se puede dosificar a intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años o continuamente durante cualquiera de estos períodos. El médico tratante puede determinar las cantidades de dosis y las pautas posológicas adecuadas y pueden depender de la afección particular que se trate, la gravedad de la afección, así como también la edad, la salud y el peso del sujeto en general.
- 50 En una modalidad ilustrativa, un compuesto de la invención se puede administrar en una dosis única o en una serie de dosis.
- 55 En otra modalidad ilustrativa, el animal es un eucariota. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un animal vertebrado. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un mamífero. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un roedor. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un ratón. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un caballo. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un primate o un simio. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un mono o un gorila. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un humano o un animal de granja o un animal de compañía. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un humano. En otra modalidad ilustrativa, el animal es una cabra o un cerdo o una oveja o un caballo o una vaca o un toro. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un gato. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un perro. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un conejo.
- 60 Los compuestos de la invención pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea por vía sistémica/periférica o en el sitio de acción deseado, que incluye pero sin limitarse a, oral, por ejemplo, comprimidos, comprimidos masticables o cápsulas); tópica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual); pulmonar (por ejemplo, terapia de inhalación o insuflación mediante el uso de, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo a través de la boca o la nariz); rectal; vaginal, parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcupular, intraorbitaria, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular,
- 65

subaracnoidea e intraesternal; mediante implantación de un depósito, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

- 5 En una modalidad ilustrativa, la enfermedad se trata mediante la administración oral del compuesto de la invención.
 En una modalidad ilustrativa, la enfermedad se trata mediante la administración intravenosa del compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad se trata mediante la administración tópica del compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la enfermedad se trata mediante la administración intraperitoneal del compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, el compuesto se administra en una cantidad efectiva por vía tópica. En una modalidad ilustrativa, el compuesto se administra en una cantidad efectiva para uso cosmético.
- 10 En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica se administra en una cantidad efectiva por vía oral.

VI. Formulaciones farmacéuticas

- 15 En otro aspecto, la invención es una formulación farmacéutica que incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto de la invención. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto de acuerdo con una fórmula descrita en la presente descripción. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato del mismo, o una de sus combinaciones. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato del mismo, o una de sus combinaciones. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato del mismo. En otro aspecto, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) una sal de un compuesto descrito en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. También se describe una formulación farmacéutica que incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un profármaco de un compuesto descrito en la presente descripción. En otra modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto descrito en la presente descripción. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria individual.

- 30 Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden tener una variedad de formas adaptadas a la vía de administración escogida. Los expertos en la técnica reconocerán varias metodologías de síntesis que pueden emplearse para preparar formulaciones farmacéuticas no tóxicas que incorporan los compuestos descritos en la presente descripción. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de solventes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que pueden usarse para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, propilenglicol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido (DMSO).

- 40 La formulación farmacéutica de la invención puede administrarse por vía oral, tópica, intraperitoneal, parenteral, por inhalación o aerosol o por vía rectal en formas farmacéuticas unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Se entiende además que el mejor método de administración puede ser una combinación de métodos. La administración oral en forma de una píldora, cápsula, elixir jarabe, pastilla para chupar, trociscos, o similares es particularmente preferida. El término parenteral como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares (por ejemplo, intravenosas), intramusculares, espinales, inyección intratecal o inyección similar o técnicas de infusión. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica se administra por vía oral. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica se administra por vía intravenosa. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica se administra en una dosis efectiva por vía tópica. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica se administra en una dosis efectiva para uso cosmético. En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica se administra en una dosis efectiva por vía oral.

- 50 Las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención están preferentemente en una forma adecuada para usar por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

- 55 Las composiciones destinadas al uso por vía oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de las formulaciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o

diestearato de glicerilo.

- 5 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 10 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmethylcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; y agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátilo de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo esteárate de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etil, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión de los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y los agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar preparaciones orales agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.
- Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden estar además en forma de emulsiones de aceite en agua y emulsiones de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto; fosfátidos de origen natural, por ejemplo, frijol de soya, lecitina y ésteres o ésteres parciales; derivados de ácidos grasos y monooleato; hexitol anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales monooleato con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones además pueden contener agentes saborizantes y edulcorantes.
- Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener además un demulcente, un conservante, y agentes saborizantes y colorantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la materia mediante el uso de aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, los cuales se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la vía parenteral, por ejemplo, como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solventes o medios de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de los inyectables.
- La composición de la invención se puede administrar además en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y glicoles de polietileno.
- Alternativamente, las composiciones pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, en dependencia del vehículo y concentración usado, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. De manera favorable, los adyuvantes tales como anestésicos locales, agentes conservantes y tampones pueden estar disueltos en el vehículo.
- Para la administración a los animales no humanos, la composición que contiene el compuesto terapéutico puede añadirse al alimento o agua potable del animal. Además, sería conveniente formular estos productos de alimento o

agua para beber del animal de manera que el animal tome una cantidad adecuada del compuesto con su dieta. Será más conveniente presentar el compuesto en una composición como una premezcla para la adición al alimento o agua para beber. La composición puede añadirse además como un suplemento del alimento o bebida para los seres humanos.

- 5 Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal al día y con mayor preferencia de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal al día, son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica unitaria puede variar en dependencia de la afección que se trata y el modo de administración particular. Las formas de dosificación unitarias contendrán generalmente entre de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.
- 10 La frecuencia de dosificación puede variar además en dependencia del compuesto usado y la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos, se prefiere un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.
- 15 En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 75 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 200 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la forma farmacéutica unitaria contiene de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg de un compuesto de la invención.
- 20 En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 75 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 200 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg de un compuesto de la invención. En una modalidad ilustrativa, la dosis diaria contiene de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg de un compuesto de la invención.
- 25 Los compuestos preferidos de la invención tendrán propiedades farmacológicas convenientes que incluyen, pero no se limitan a, la biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión a proteínas séricas y vidas medias in vitro e in vivo convenientes. La penetración de la barrera hematoencefálica de los compuestos usados para tratar trastornos del CNS es necesario, mientras que frecuentemente se prefieren niveles bajos en el cerebro de los compuestos usados para tratar trastornos periféricos.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Los ensayos pueden usarse para predecir estas propiedades farmacológicas convenientes. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen transporte a través de las monocapas de células intestinales humanas, que incluyen monocapas de células Caco-2. La toxicidad a los hepatocitos cultivados puede usarse para predecir la toxicidad del compuesto. La penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en humanos puede predecirse a partir de los niveles del compuesto en el cerebro de animales de laboratorio que reciben el compuesto intravenosamente.

La unión a proteínas séricas puede predecirse a partir de los ensayos de unión a albúmina. Tales ensayos se describen en una reseña de Oravcova y otros (Journal of Chromatography B (1996) volumen 677, páginas 1-27).

La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Las vidas medias *in vitro* de los compuestos pueden predecirse a partir de ensayos de vida media microsomal como se describe en Kuhnz y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

La cantidad de la composición requerida para usar en el tratamiento variará no solamente con el compuesto particular seleccionado sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata y la edad y afección del paciente y será finalmente a discreción del médico o clínico.

VI. a) Pruebas

Los compuestos preferidos para su uso en las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente descripción tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, baja toxicidad, baja unión a proteínas séricas y vidas medias *in vitro* e *in vivo* convenientes. Los ensayos pueden usarse para predecir estas propiedades farmacológicas convenientes. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen transporte a través de las monocapas de células intestinales humanas, que incluyen monocapas de células Caco-2. La unión a proteínas séricas puede predecirse a partir de los ensayos de unión a albúmina. Tales ensayos se describen en una reseña de Oravcova y otros (1996, J. Chromat. B677: 1-27). La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. *Las vidas medias in vitro* de los compuestos pueden predecirse a partir de ensayos de vida media microsomal como se describe en Kuhnz y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o en animales de experimentación, *por ejemplo*, para determinar la LD₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los compuestos que muestran elevados índices terapéuticos. Los datos obtenidos de esos ensayos de cultivo de células y estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en humanos. La dosis de tales compuestos está, preferentemente, dentro del intervalo de las concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo en dependencia de la forma farmacéutica unitaria que se emplee y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación puede ser elegida por el médico individual después de tener en cuenta la afección del paciente. (*Ver, por ejemplo, Fingl y otros, 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1, p. 1.*)

VI. b) Administración

Para cualquier compuesto usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular, como se describe en la presente descripción. Por ejemplo, una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la EC₅₀ (dosis efectiva para un aumento del 50 %) como se determina en cultivo celular, *es decir*, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición semimáxima del crecimiento de células infectadas. Dicha información puede usarse para determinar las dosis útiles en humanos con mayor precisión.

En general, los compuestos preparados por los métodos, y a partir de los intermediarios, descritos en la presente descripción se administrarán en una cantidad efectiva para uso cosmético o terapéutico por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que proporcionan utilidades similares. Se entenderá que, sin embargo, el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia y del criterio del médico. El fármaco puede administrarse de una vez o dos veces al día, o hasta 3 o 4 veces al día.

La cantidad y el intervalo de dosis pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que son suficientes para mantener los efectos inhibidores del crecimiento de las células infectadas. Las dosificaciones habituales del paciente para la administración sistémica están en el intervalo de 0,1 a 1000 mg/día, preferentemente, 1-500 mg/día, con mayor preferencia 10 a 200 mg/día, aun con mayor preferencia 100- 200

mg/día. Indicado en términos de áreas de superficie corporal del paciente, las dosis habituales están en el intervalo de 50-91 mg/m²/día.

- 5 La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, sobre la base de un porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-10 % en peso del fármaco basado en la formulación total, el resto es uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 0,1-3,0 % en peso, con mayor preferencia, aproximadamente 1,0 % en peso.
- 10 La invención se ilustra adicionalmente en los ejemplos que siguen. Los ejemplos no pretenden definir o limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

- 15 Los siguientes Ejemplos ilustran la síntesis de compuestos representativos usados en la invención y los siguientes ejemplos de referencia ilustran la síntesis de intermediarios en su preparación. No se pretende que estos ejemplos sean, ni deben interpretarse como, limitantes del alcance de la invención. Será evidente que la invención se puede llevar a la práctica de cualquier otra manera a la descrita particularmente en la presente descripción.
- 20 En los ejemplos siguientes, a menos que se indique de cualquier otra manera, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso. Los reactivos pueden adquirirse de proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich Chemical Company, y pueden usarse sin purificación adicional a menos que se indique de cualquier otra manera. Los reactivos también pueden prepararse siguiendo procedimientos estándar de la bibliografía conocidos por los expertos en la técnica. Los solventes pueden adquirirse de Sigma-Aldrich en frascos Sure-Seal y usarse tal como se recibieron. Todos los solventes pueden purificarse mediante el uso de métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, a menos que se indique de cualquier otra manera. Las reacciones expuestas más abajo se realizaron generalmente a temperatura ambiente, a menos que se indique de cualquier otra manera. Los recipientes de reacción estaban equipados con tabiques de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se realizó mediante el uso de placas prerrecubiertas con gel de sílice con soporte de vidrio (Analtech TLC Uniplates™ con indicador fluorescente) y se eluyó con relaciones de solventes adecuadas (v/v). Las reacciones se analizaron mediante TLC o LC/MS y se terminaron de acuerdo con el consumo de material de partida. La visualización de las placas de TLC se realizó con luz UV (longitud de onda de 254 nm) o con un solvente de visualización de TLC adecuado, tal como una solución acuosa básica de KMnO₄, ninhidrina, molibdato de cerio o ácido fosfomolibdico, activado con calor. Cromatografía en columna ultrarrápida (W. C. Still y otros, J. Org. Chem., 43, 1978, 2923-2925) se realizó mediante el uso del sistema de purificación ultrarrápida automatizado Biotage Isolera Prime (longitud de onda de 220 y 254 nm) con cartuchos de sílice esférica ZIP Sphere o sílice KP o varios sistemas de HPLC preparativos. Las estructuras de los compuestos en los ejemplos más abajo se confirmaron mediante uno o más de los siguientes métodos: espectroscopía de resonancia magnética de protones, espectrometría de masas y punto de fusión. Los espectros de resonancia magnética de protones (1H NMR) se registraron mediante el uso de espectrómetros de NMR que funcionaban con una intensidad de campo de 300, 400 o 500 MHz. Los desplazamientos químicos se informan en forma de valores delta (δ) dados en partes por millón (ppm) con relación a un estándar interno, tal como el tetrametilsilano (TMS). Alternativamente, los espectros de 1H NMR se referenciaron a señales de protones residuales en solventes deuterados de la siguiente manera: CDCl₃ = 7,25 ppm; DMSO-d₆ = 2,49 ppm; CD₃OD = 3,30 ppm. Las multiplicidades de pico se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; q, cuarteto; br, ampliado; y m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se dan en (Hz). Los datos de espectrometría de masas (MS) se obtuvieron mediante el uso de un espectrómetro de masas con ionización APCI o ESI.
- 45 50 Los materiales de partida usados estaban disponibles en fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía y tenían datos experimentales de acuerdo con los informados.

Síntesis de los compuestos de la invención

- 55 El esquema 1 representa las vías de síntesis generales para los compuestos de la invención y no pretende ser limitante. Subsecuentemente a esta descripción de la síntesis general se describen ejemplos específicos. En las generalizaciones más abajo, no se describen condiciones o detalles de reacción específicos, por ejemplo, reactivos añadidos, catalizadores, solventes, temperatura de reacción y similares. Las vías generales representadas junto con los ejemplos específicos proporcionados contienen información suficiente para permitir que un experto en la técnica sintetice los compuestos de la invención.

ESQUEMA A

5

10

15

25

30

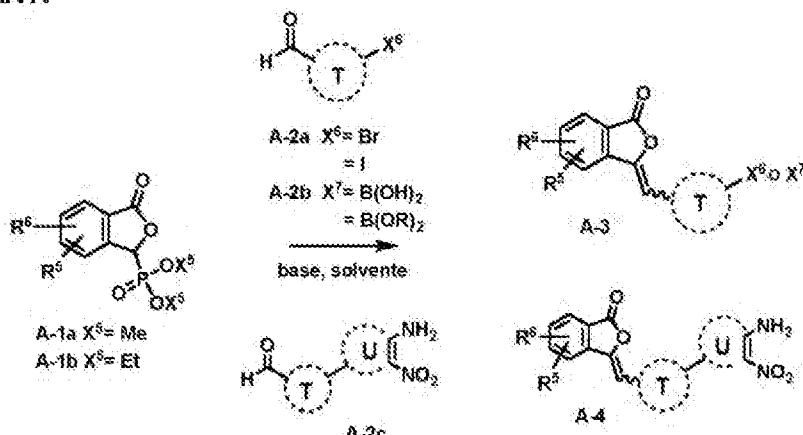
35

40

45

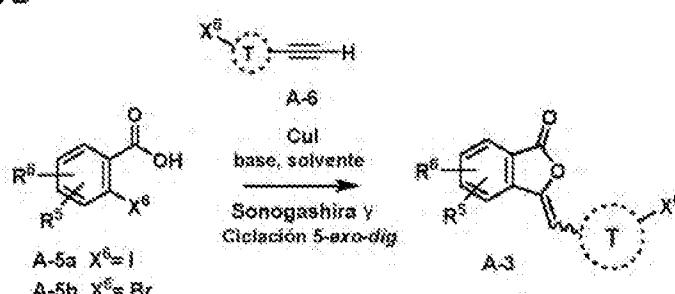
50

60



Pueden estar disponibles varios métodos para la síntesis de compuestos representados por las fórmulas A-3 y A-4; la mayoría de ellos implican la ciclación de arilaldehídos orto-sustituidos, seguida de la alquilación en C-3, la condensación de 3-bromo-ftalidas con aldehídos, la reacción de Wittig-Horner de ésteres de ftalida-3-fosfonato (A-1) con aldehídos (A-2) o la reacción de anhídridos ftálicos con ácidos fenilacéticos. (ESQUEMA A).

ESQUEMA B



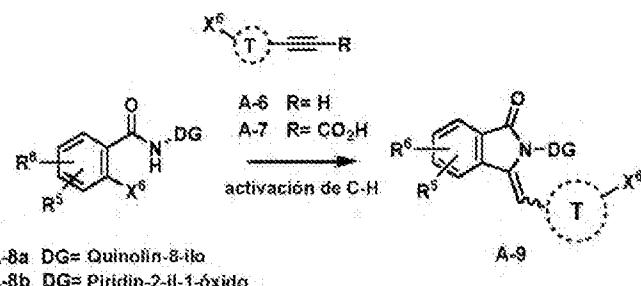
Uno de los métodos más atractivos para la síntesis de 3-isobenzofuran-1-onas (A-3) es un acoplamiento de Sonogashira en tandem mediado por cobre (I) y una reacción de ciclación 5-exo-dig intramolecular. Por ejemplo, la reacción de ácido 2-yodobenzoico (A-5a) y fenilacetilos (A-6) en presencia de un catalizador de cobre (bromuro de cobre(I), yoduro de cobre(I)) y bases orgánicas (trimetilamina, base de Hunig) o inorgánicas (carbonato de potasio, carbonato de cesio) en un solvente adecuado (dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida) proporcionan A-3 con excelente rendimiento. También pueden usarse de manera similar el ácido 2-bromobenzoico (A-5b) y el alquino terminal (A-6). Los grupos aceptores de electrones, tales como los halógenos y/o un anillo piridilo, en combinación con el resto de ácido carboxílico en el componente A-5, aumentan la reactividad del enlace C-halógeno que produce ftalidas con buenos rendimientos. Los grupos donantes de electrones (metilo, metoxi, terc-butilo) tanto en el ácido benzoico como en los componentes alquino disminuyen la reactividad del resto alquino así como también la reactividad del enlace C-halógeno, lo que resulta en rendimientos más bajos (ESQUEMA B.).

Bibliografía:

1. Synthesis of dimethyl phthalide-3-phosphonates and their use in the regiospecific synthesis of 3-ylideneephthalides; Elio Napolitano, Guido Spinelli, Rita Fiaschi, Antonio Marsili; *Synthesis*, 1985, 38-40.
2. Regioselective One-Pot Synthesis of Isocoumarins and Phthalides from 2-Iodobenzoic acids and Alkynes by Temperature Control; Manian Rajesh Kumar, Francis Mariaraj Irudayanathan, Joong Ho Moon, y Sunwoo Lee; *Adv. Synth. Catal.*, 2013, 355, 3221-3230.
3. Pd-free Sonogashira coupling: one pot synthesis of phthalide via domino Sonogashira coupling and 5-exo-dig cyclization; Shubhendu Dhara, Raju Singha, Munmun Ghosh, Atiur Ahmed, Yasin Nuree, Anuvab Das y Jayanta K. Ray; *RSC Adv.*, 2014, 4, 42604-42607.

65

ESQUEMA C



Para la síntesis del andamio de 3-bencilideno-isoindolin-1-ona, representado por la fórmula A-9, se ha desarrollado una reacción de acoplamiento cruzado C(sp₂)-H/C(sp)-H oxidativo en tandem mediado por cobre altamente eficiente y anulación intramolecular de arenos con alquinos terminales (A-6). En este proceso de acoplamiento oxidativo, el acetato de cobre (II) actúa tanto como el promotor como el oxidante terminal, y la 8-aminoquinolina como auxiliar de direccionamiento (A-8a). Este método de síntesis tolera una amplia variedad de sustratos y grupos funcionales, avanza con alta quimio-, regio- y estereoselectividad; es un sistema de reacción sencillo, fácilmente disponible y económico. Las isoindolin-1-onas también se pueden sintetizar directamente a partir de alquinos terminales (A-6) y 8-aminoquinolina benzamidas (A-8a) mediante el uso de un sistema catalítico de cobalto (II) o forman 2-aminopiridina-1-óxido amidas sustituidas (A-8b) mediante el uso de catalizador de níquel(II) en reacciones de alquinilación-anulación C(sp₂)-H en tandem. Una extensión de la reacción anterior utiliza ácidos alquinilcarboxílicos opcionalmente sustituidos (A-7) en reacciones de ciclación con acoplamiento cruzado descarboxilativas en tandem catalizadas por cobre con varias amidas aromáticas sustituidas (A-8a), que contienen grupos aceptores de electrones o donantes de electrones (ESQUEMA C).

Bibliografía:

- 30 1. Copper-Mediated Tandem Oxidative C(sp₂)-H/C(sp)-H Alkynylation and Annulation of Arenes with Terminal Alkynes; Jiaxing Dong, Fei Wang, y Jingsong You; Org. Lett., 2014, 16, 2884-2887.

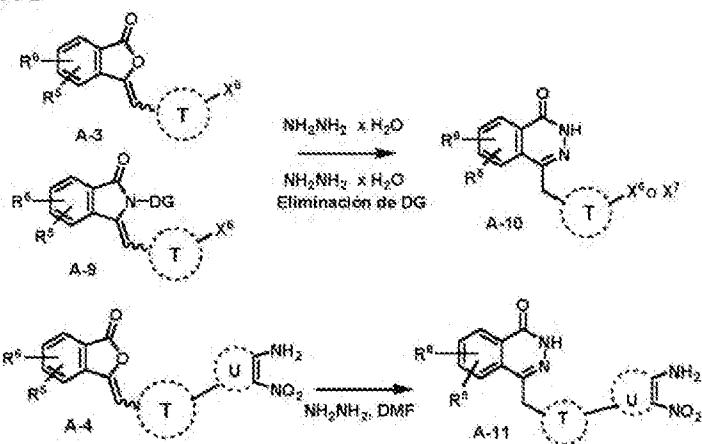
2. The facile construction of the phthalazin-1(2H)-one scaffold via copper-mediated C-H(sp₂)/C-H(sp) coupling under mild conditions; Wei Zhu, Bao Wang, Shengbin Zhou y Hong Liu; Beilstein J. Org. Chem., 2015, 11, 1624-1631.

35 3. Cobalt-Catalyzed Cyclization of Aliphatic Amides and Terminal Alkynes with Silver-Cocatalyst; Jitan Zhang, Hui Chen, Cong Lin, Zhanxiang Liu, Chen Wang y Yuhong Zhang; J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 12990-12996.

4. Ni(II)-Catalyzed C(sp₂)-H Alkynylation/Annulation with Terminal Alkynes under an Oxygen Atmosphere: A One-Pot Approach to 3-Methyleneisoindolin-1-onal; Xin-Xiang Zheng, Cong Du, Xue-Mei Zhao, Xinju Zhu, Jian-Feng Suo, Xin-Qi Hao, Jun-Long Niu y Mao-Ping Song; J. Org. Chem., 2016, 81, 4002-4011.

40 5. Copper(II)/Silver(I)-Catalyzed Sequential Alkynylation and Annulation of Aliphatic Amides with Alkynyl Carboxylic Acids: Efficient Synthesis of Pyrrolidones; Jitan Zhang, Danyang Li, Hui Chen, Binjie Wang, Zhanxiang Liu, y Yuhong Zhang; Adv. Synth. Catal., 2016, 358, 792-807.

ESQUEMA D



Las 4-benciftalazin-1(2*H*)-onas sustituidas, fórmula A-10 y A11, pueden sintetizarse convenientemente a partir de 3-benciliden-3*H*-isobenzofuran-1-onas (A-3 o A-4) o a partir de 3-bencilideno-isoindolin-1-onas (A-9) en condición de hidrazinólisis (EN ESQUEMA).

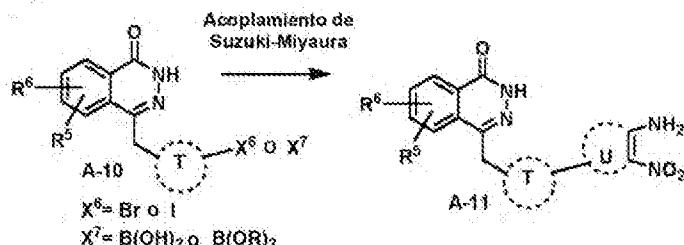
Bibliografía:

1. The opening of the lactonic ring of derivatives of phthalide by hydrazine; Teppema, T.; Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique, 1923, 42, 30-68.

2. Derivatives of 3-fluorofluorene by the Pschorr synthesis; Suzuki, Kazuo, Weisburger, Elizabeth K., Weisburger, John H; Journal of Organic Chemistry, 1961, 26, 2239-2242.

5 3. The facile construction of the phthalazin-1(2H)-one scaffold via copper-mediated C-H(sp²)/C-H(sp) coupling under mild conditions; Wei Zhu, Bao Wang, Shengbin Zhou y Hong Liu; Beilstein J. Org. Chem., 2015, 11, 1624-1631.

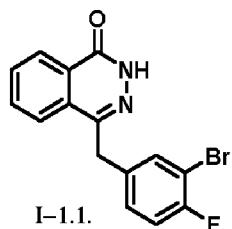
ESQUEMA E



10 20 Los compuestos representados por la fórmula A-11 también pueden prepararse a partir de un A-10 adecuadamente funcionalizado en reacciones de acoplamiento cruzado mediado por paladio. El anillo heterocíclico puede instalarse directamente o puede formarse a partir de un precursor adecuado, por ejemplo a partir de 2-nitroanilina. La reducción del intermediario 2-nitroanilina puede llevarse a cabo en una variedad de condiciones, por ejemplo, puede emplearse hidrogenación catalítica o transferencia de hidrógeno mediante el uso de catalizadores de paladio sobre carbono, óxido de platino o níquel Raney. Alternativamente, también puede usarse hierro metálico o cloruro de estaño(II) como agentes reductores efectivos. La conversión de la fenilendiamina resultante en bencimidazol puede lograrse en una etapa, por ejemplo mediante el tratamiento de la fenilendiamina adecuada con 1,3-bis(metoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea en ácido acético con calentamiento. Alternativamente, la conversión puede llevarse a cabo mediante el tratamiento del intermediario de fenilendiamina con un isotiocianato sustituido, seguido de su calentamiento en presencia de una carbodiimida adecuada. Para introducir otros carbamatos, ureas o amidas en la posición 2 del bencimidazol, puede prepararse directamente el reactivo de tiopseudourea elegido. Alternativamente, también puede funcionalizarse convenientemente el intermediario de 2-amino-bencimidazol adecuado.

35 35 Producto intermedio 1

40 4-(3-bromo-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.1.)



Método A

50 ETAPA 1. A una solución de 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilfosfonato de dimetilo (1a) (3,70 g, 15,30 mmol) y 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (2a) (3,10 g, 15,30 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se añadió gota a gota una solución de trimetilamina (2,2 ml, 15,80 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se concentró y el residuo se repartió con acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2x 100 ml) y salmuera (2x 100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El sólido crudo resultante se cristalizó en acetato de etilo-hexanos para dar (Z)-3-(3-bromo-4-fluorobenciliden)isobenzofuran-1(3H)-ona como sólido blanco (3a) (3,9 g, 80 %). (TLC acetato de etilo al 10 % en hexanos, R_f: 0,65). MS (EI) para C₁₅H₈BrFO₂: 319 [M+H].

55 60 ETAPA 2. A una suspensión de 3-(3-bromo-4-fluorobenciliden)isobenzofuran-1(3H)-ona (3a) (3,80 g, 11,90 mmol) en una mezcla de agua (45 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 10 N (5,4 ml, 53,55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a refluo y de agitó hasta que el sólido se disolvió (aproximadamente 1 hora). Después de enfriarlo a temperatura ambiente, se añadió monohidrato de hidracina (64-65 % en peso, 9,0 ml, 119,0 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 90 °C durante toda la noche (se formó algo de precipitado). Se enfrió en agua con hielo seguido de la adición de ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 4-5 (se formó más precipitado). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se

- repartió con una cantidad adicional de acetato de etilo (300 ml) y se separó. La fase orgánica combinada se lavó con agua (350 ml) y salmuera (2x 300 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Al eliminar el solvente (~2/3 del volumen), había precipitado un producto sólido blanco; este se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó al vacío para dar 4-(3-bromo-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.1) (3,6 g, 92 %). (TLC acetato de etilo al 30 % en hexanos, R_f: 0,50). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,57 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,35 (s, 2H). MS (EI) para C₁₅H₁₀BrFN₂O: 333 [M+H].
- 5 Producto intermedio I-1.2. 4-(3-Bromobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo benzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₅H₁₁BrN₂O 315 [M+H].
- 10 Producto intermedio I-1.3. 4-(3-Bromo-4-clorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₅H₁₀BrClN₂O: 350 [M+H].
- 15 Producto intermedio I-1.4. 4-(3-Bromo-4-metilbencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-4-metilbenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₆H₁₃BrN₂O: 330 [M+H].
- 20 Producto intermedio I-1.5. 4-(3-Bromo-4-(trifluorometil)bencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-4-(trifluorometil)benzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₆H₁₀BrF₃N₂O: 383 [M+H].
- 25 Producto intermedio I-1.6. 4-(3-Bromo-4-(trifluorometoxi)bencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-4-trifluorometoxilbenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₆H₁₀BrF₃N₂O₂: 400 [M+H].
- 30 Producto intermedio I-1.7. 4-(3-Bromo-4-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-4-metoxilbenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₆H₁₃BrN₂O₂: 356 [M+H].
- 35 Producto intermedio I-1.8. 4-(3-Bromo-4-etoxybencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-4-etoxybenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₇H₁₅BrN₂O₂: 360 [M+H].
- 40 Producto intermedio I-1.9. 4-(3-Bromo-4-(2-metoxietoxi)bencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-4-(2-metoxietoxi)benzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₈H₁₇BrN₂O₃: 390 [M+H].
- 45 Producto intermedio I-1.10. 4-(3-Bromo-4-(difluorometoxi)bencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-4-difluorometoxietoxibenzaldehído (R-1.1.) en la etapa 1. MS (EI) para C₁₆H₁₁BrF₂N₂O₂: 382 [M+H].
- 50 Producto intermedio I-1.11. 4-(3-Bromo-5-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-5-fluorobenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₅H₁₀BrFN₂O: 334 [M+H].
- 55 Producto intermedio I-1.12. 4-(5-bromo-2-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₅H₁₀BrFN₂O: 334 [M+H].
- 60 Producto intermedio I-1.13. 4-(3-Bromo-2-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-2-fluorobenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₅H₁₀BrFN₂O: 334 [M+H].
- 65 Producto intermedio I-1.14. 4-(5-Bromo-2,4-difluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 5-bromo-2,4-difluorobenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₅H₉BrF₂N₂O: 352 [M+H].
- 70 Producto intermedio I-1.16. 4-(3-Bromo-5-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-5-metoxibenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₆H₁₃BrN₂O₂: 346 [M+H].
- 75 Producto intermedio I-1.17. 4-(5-Bromo-2-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 5-bromo-2-metoxibenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₆H₁₃BrN₂O₂: 346 [M+H].
- 80 Producto intermedio I-1.18. 4-(3-bromo-2-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-bromo-2-metoxibenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₆H₁₃BrN₂O₂: 346 [M+H].
- 85 Producto intermedio I-1.19. 4-(3-Bromo-4,5-dimetoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 5-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₇H₁₅BrN₂O₃: 376 [M+H].
- 90 Producto intermedio I-1.20. 4-(5-Bromo-2,4-dimetoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 5-bromo-2,4-dimetoxibenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para C₁₇H₁₅BrN₂O₃: 376 [M+H].
- 95 Producto intermedio I-1.21. 4-(5-Bromo-4-fluoro-2-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 5-bromo-4-fluoro-2-metoxibenzaldehído (R-2.1.) en la etapa 1. MS (EI) para C₁₆H₁₂BrFN₂O₂: 364 [M+H].
- 100 Producto intermedio I-1.22. 4-(5-Bromo-2-fluoro-4-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (R-2.2.) en la etapa 1. MS (EI) para C₁₆H₁₂BrFN₂O₂: 364 [M+H].

Producto intermedio I-1.38. 4-((5-Bromofuran-2-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 5-bromofuran-2-carbaldehído en la etapa 1. MS (EI) para $C_{13}H_9BrN_2O_2$: 306 [M+H].

5 Producto intermedio I-1.49. 4-(4-Bromo-3-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído en la etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_{10}BrN_2O$: 333 [M+H].

Método B

10 ETAPA 1. A una suspensión de ácido 2-yodobenzoico (1b) (2,50 g, 10,00 mol), 2-bromo-4-etinil-1-fluorobenceno (2b, R-2.1.) (2,20 g, 11,00 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20,00 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (0,19 g, 1,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se repartió con acetato de etilo (300 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (50 ml), ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml) y salmuera (2x 100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar (*Z*)-3-(3-bromo-4-fluorobenciliden)-isobenzofuran-1(3H)-ona (3a) (2,83 g, 88 %). MS (EI) para $C_{15}H_8BrFO_2$: 319 [M+H].

20 ETAPA 2. A una suspensión de (*Z*)-3-(3-bromo-4-fluorobenciliden)-isobenzofuran-1(3H)-ona (3a) (2,80 g, 8,77 mmol) en agua (45 ml) se añadió hidróxido de sodio (3,95 ml, 39,47 mmol, solución acuosa 10 N) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora, después se enfrió a 50 °C, seguido de la adición de hidrato de hidracina (11,7 ml, 87,70 mmol, solución acuosa al 24-25 %) y se agitó a 90 °C durante 18 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla cruda se repartió con acetato de etilo (500 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración para dar 4-(3-bromo-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.1.) (2,08 g, 71 %). MS (EI) para $C_{15}H_9BrFN_2O$: 333 [M+H].

25 Producto intermedio I-1.23. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-8-fluoroftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de ácido 2-fluoro-6-yodobenzoico en la etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_9BrF_2N_2O$: 352 [M+H].

30 Producto intermedio I-1.24. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de ácido 5-fluoro-2-yodobenzoico en la etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_9BrF_2N_2O$: 352 [M+H].

35 Producto intermedio I-1.25. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-6-fluoroftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de ácido 4-fluoro-2-yodobenzoico en la etapa 1. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,57 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,35 (s, 2H). MS (EI) para $C_{15}H_9BrF_2N_2O$: 352 [M+H].
Producto intermedio I-1.26. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-5-fluoroftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de ácido 3-fluoro-2-yodobenzoico en la etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_9BrF_2N_2O$: 352 [M+H].

40 Producto intermedio I-1.28. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-6,7-difluoroftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de ácido 4,5-difluoro-2-yodobenzoico en la etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_8BrF_3N_2O$: 370 [M+H].

45 Producto intermedio I-1.36. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-6,7-dimetoxiftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico en la etapa 1. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,42, (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,28 (s, 2H) 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). MS (EI) para $C_{17}H_{14}BrFN_2O_3$: 394 [M+H].

Método C

50 ETAPA 1. A una solución de *N*-(quinolin-8-il)benzamida (1c, R-3.1.) (1,24 g, 5,00 mmol) 2-bromo-4-etinil-1-fluorobenceno (2b) (R-2.1.) (2,00 g, 10,00 mmol) y carbonato de potasio (1,40 g, 10,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadió acetato de cobre (II) (0,91 g, 5,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas en atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (250 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x 50 ml) y salmuera (2x 100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (0-5 % de metanol en diclorometano) para dar (*Z*)-3-(3-bromo-4-fluorobenciliden)-2-(quinolin-8-il)isoindolin-1-ona (3b) (1,74 g, 78 %). MS (EI) para $C_{24}H_{14}BrFN_2O$: 446 [M+H].

60 ETAPA 2. A una suspensión de 3-(3-bromo-4-fluorobenciliden)-2-(quinolin-8-il)isoindolin-1-ona (3b) (1,74 g, 3,90 mmol) en una mezcla de agua (25 ml) y etanol (15 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 1O N (3,90 ml, 39,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió monohidrato de hidracina (64-65 % en peso, 3,0 ml, 39,0 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 90 °C durante toda la noche. Tras enfriar en agua con hielo, el pH se ajustó a 4-5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado y se repartió con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Tras eliminar el solvente, el producto había precipitado; este se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó al vacío para dar 4-(3-bromo-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.1) (1,2 g, 94 %). MS (EI) para $C_{15}H_{10}BrFN_2O$: 333 [M+H].

Producto intermedio I-1.27. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-5,8-difluoroftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 2,5-difluoro-N-(quinolin-8-il)benzamida (R-3.2.) en la etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_8BrF_3N_2O$: 370 [M+H].

5 Producto intermedio I-1.29. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-8-metiltalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 2-metil-N-(quinolin-8-il)benzamida (R-3.3.) en la etapa 1. MS (EI) para $C_{16}H_{12}BrFN_2O$: 348 [M+H].

10 Producto intermedio I-1.30. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-7-metiltalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 3-metil-N-(quinolin-8-il)benzamida (R-3.4.) en la etapa 1. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). MS (EI) para $C_{16}H_{12}BrFN_2O$: 348 [M+H].

15 Producto intermedio I-1.31. 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-6-metiltalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-metil-N-(quinolin-8-il)benzamida (R-3.5.) en la etapa 1. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,51 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). MS (EI) para $C_{16}H_{12}BrFN_2O$: 348 [M+H].

20 Producto intermedio I-1.32. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-6-cloroftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-metil-N-(quinolin-8-il)benzamida (R-3.6.) en la etapa 1. MS (EI) para $C_{15}H_9BrClFN_2O$: 368 [M+H].

25 Producto intermedio I-1.33. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-6-(trifluorometil)ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de N-(quinolin-8-il)-4-(trifluorometil)benzamida (R-3.7.) en la etapa 1. MS (EI) para $C_{16}H_9BrF_4N_2O$: [M+H]402.

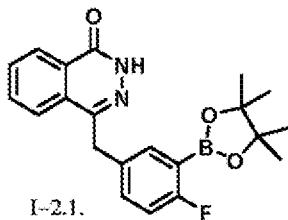
30 Producto intermedio I-1.34. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-6-metoxiftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-metoxi-N-(quinolin-8-il)benzamida (R-3.8.) en la etapa 1. MS (EI) para $C_{16}H_{12}BrFN_2O_2$: [M+H]364.

35 Producto intermedio I-1.35. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-6-(trifluorometoxi)ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de N-(quinolin-8-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (R-3.9.) en la etapa 1. MS (EI) para $C_{16}H_9BrF_4N_2O_2$: [M+H]418.

40 Producto intermedio I-1.37. 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)-5,7-dimetoxiftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 3,5-dimetoxy-N-(quinolin-8-il)benzamida (R-3.10.) en la etapa 1. MS (EI) para $C_{17}H_{14}BrFN_2O_3$: 394.

Producto intermedio 2

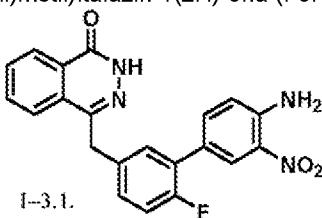
45 4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-2.1.)



50 Una solución de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.1.) (0,33 g, 1,00 mmol), bis (pinacolato)diboro (0,28 g, 1,10 mmol), acetato de potasio (0,30 g, 3,00 mmol) y aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (37 mg, 0,05 mmol) en dimetilsulfóxido (3,0 ml) se calentó a 80 °C durante tres horas. Tras enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, esta se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se repartió con ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2x 50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (0-50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-2.1.) (0,33 g, 87 %). (TLC acetato de etilo al 30 % en hexanos). MS (EI) para $C_{21}H_{22}BFN_2O_3$: 381 [M+H].

55 Producto intermedio 3

60 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.1.)



Método A.

Una solución de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.1.) (0,33 g, 1,00 mmol), 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,26 g, 1,00 mmol) y carbonato de potasio (0,41 g, 3,00 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4,5 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó mediante evacuación repetida del recipiente de reacción y después burbujeo de gas nitrógeno a través de la solución, seguido de la adición de aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (41 mg, 0,05 mmol) y agitación de la mezcla de reacción a 98 °C durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se repartió con acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (2x 50 ml) y salmuera (2x 50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (5-75 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-((3'-amino-6-fluoro-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-3.1.) (0,26 g, 67 %). (TLC acetato de etilo al 50 % en hexanos). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,35 (s, 2H). MS (EI) para C₂₁H₁₅FN₄O₃: 391 [M+H].

5 Producto intermedio I-3.2. 4-((4'-Amino-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.2.). MS (EI) para C₂₁H₁₆N₄O₃: 373 [M+H].

10 Producto intermedio I-3.3. 4-((4'-Amino-6-cloro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-clorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.3.). MS (EI) para C₂₁H₁₅CIN₄O₃: 407 [M+H].

15 Producto intermedio I-3.4. 4-((4'-Amino-6-metil-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-metilbencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.4.). MS (EI) para C₂₂H₁₈N₄O₃: 387 [M+H].

20 Producto intermedio I-3.5. 4-((3'-Amino-4'-nitro-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-(trifluorometil)bencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.5.). MS (EI) para C₂₂H₁₅F₃N₄O₃: 441 [M+H].

25 Producto intermedio I-3.6. 4-((4'-Amino-3'-nitro-6-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)bencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.6.). MS (EI) para C₂₂H₁₅F₃N₄O₄: 457 [M+H].

30 Producto intermedio I-3.7. 4-((4'-Amino-6-metoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-metoxibencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.7.). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,55 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,72 (s, 3H). MS (EI) para C₂₂H₁₈N₄O₄: 403.

35 Producto intermedio I-3.8. 4-((4'-Amino-6-ethoxy-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-ethoxibencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.8.). MS (EI) para C₂₃H₂₀N₄O₄: 417 [M+H].

40 Producto intermedio I-3.9. 4-((4'-Amino-6-(2-methoxyethoxy)-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-(2-methoxyethoxy)bencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.9.). MS (EI) para C₂₄H₂₂N₄O₅: 47 [M+H].

45 Producto intermedio I-3.10. 4-((4'-Amino-6-(difluorometoxi)-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-(difluorometoxi)bencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.10.). MS (EI) para C₂₂H₁₆F₂N₄O₄: 439 [M+H].

50 Producto intermedio I-3.11. 4-((4'-Amino-5-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-5-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.11.). MS (EI) para C₂₁H₁₅FN₄O₃: 391 [M+H].

55 Producto intermedio I-3.12. 4-((4'-Amino-4-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(5-bromo-2-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.12.). MS (EI) para C₂₁H₁₅FN₄O₃: 391 [M+H].

60 Producto intermedio I-3.13. 4-((4'-Amino-2-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-2-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.13.). MS (EI) para C₂₁H₁₅FN₄O₃: 391 [M+H].

65 Producto intermedio I-3.14. 4-((4'-Amino-4,6-difluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(5-bromo-2,4-difluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.14.). MS (EI) para C₂₁H₁₄F₂N₄O₃: 409 [M+H].

70 Producto intermedio I-3.16. 4-((4'-Amino-5-methoxy-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-5-methoxibencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.16.). MS (EI) para C₂₂H₁₈N₄O₄: 403 [M+H].

75 Producto intermedio I-3.17. 4-((4'-Amino-4-methoxy-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona se preparó mediante el uso de 4-(5-bromo-2-methoxibencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-1.17.). MS (EI) para C₂₂H₁₈N₄O₄: 403 [M+H].

- Producto intermedio I-3.18. 4-((4'-Amino-2-metoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-2-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.18.). MS (EI) para $C_{22}H_{18}N_4O_4$: 403 [M+H].
- 5 Producto intermedio I-3.19. 4-((4'-Amino-5,6-dimetoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4,5-dimetoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.19.). MS (EI) para $C_{23}H_{20}N_4O_5$: 433 [M+H].
- Producto intermedio I-3.20. 4-((4'-Amino-4,6-dimetoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(5-bromo-2,4-dimetoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.20.). MS (EI) para $C_{23}H_{20}N_4O_5$: 433 [M+H].
- 10 Producto intermedio I-3.21. 4-((4'-Amino-6-fluoro-4-metoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(5-bromo-4-fluoro-2-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.21.). MS (EI) para $C_{22}H_{17}FN_4O_4$: 421 [M+H].
- 15 Producto intermedio I-3.22. 4-((4'-Amino-4-fluoro-6-metoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(5-bromo-2-fluoro-4-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.22.). MS (EI) para $C_{22}H_{17}FN_4O_4$: 421 [M+H].
- 20 Producto intermedio I-3.23. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-fluoroftal-azin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-8-fluoroftalazin-1(2H)-ona (I-1.23.). MS (EI) para $C_{21}H_{14}F_2N_4O_3$: 409 [M+H].
- 25 Producto intermedio I-3.24. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-fluoroftal-azin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona (I-1.24.). MS (EI) para $C_{21}H_{14}F_2N_4O_3$: 409 [M+H].
- 30 Producto intermedio I-3.25. 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-fluoroftal-azin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-6-fluoroftalazin-1(2H)-ona (I-1.25.). MS (EI) para $C_{21}H_{14}F_2N_4O_3$: 409 [M+H].
- 35 Producto intermedio I-3.26. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5-fluoroftal-azin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-5-fluoroftalazin-1(2H)-ona (I-1.26.). MS (EI) para $C_{21}H_{14}F_2N_4O_3$: 409 [M+H].
- 40 Producto intermedio I-3.27. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,8-difluoro-ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-5,8-difluoroftalazin-1(2H)-ona (I-1.27.). MS (EI) para $C_{21}H_{13}F_3N_4O_3$: 427 [M+H].
- 45 Producto intermedio I-3.28. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-difluoro-ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-6,7-difluoroftalazin-1(2H)-ona (I-1.28.). MS (EI) para $C_{21}H_{13}F_3N_4O_3$: 427 [M+H].
- 50 Producto intermedio I-3.29. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-metilftal-azin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-8-metilftal-azin-1(2H)-ona (I-1.29.). MS (EI) para $C_{22}H_{17}FN_4O_3$: 405 [M+H].
- 55 Producto intermedio I-3.30. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-metilftal-azin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-7-metil-ftalazin-1(2H)-ona (I-1.30.). MS (EI) para $C_{22}H_{17}FN_4O_3$: 405 [M+H].
- 60 Producto intermedio I-3.31. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metilftal-azin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-6-metilftalazin-1(2H)-ona (I-1.31.). MS (EI) para $C_{22}H_{17}FN_4O_3$: 405 [M+H].
- 65 Producto intermedio I-3.32. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-cloroftal-azin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-6-cloroftalazin-1(2H)-ona (I-1.32.). MS (EI) para $C_{21}H_{14}ClFN_4O_3$: 425 [M+H].
- 70 Producto intermedio I-3.33. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluoro-metil)ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-6-(trifluorometil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.33.). MS (EI) para $C_{22}H_{14}F_4N_4O_3$: 459 [M+H].
- 75 Producto intermedio I-3.34. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metoxi-ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-6-metoxiftalazin-1(2H)-ona (I-1.33.). MS (EI) para $C_{22}H_{17}FN_4O_4$: 421 [M+H].
- 80 Producto intermedio I-3.35. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluoro-metoxi)ftalazin-1(2H)-ona

se prepara mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-6-(trifluoro-metoxi)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.35.). MS (EI) para C₂₂H₁₄F₄N₄O₄: 475 [M+H].

5 Producto intermedio I-3.36. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-dimetoxi-ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-6,7-dimetoxi-ftalazin-1(2H)-ona (I-1.36.). MS (EI) para C₂₃H₁₉FN₄O₅: 451 [M+H].

10 Producto intermedio I-3.37. 4-((4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,7-dimetoxi-ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-5,7-dimetoxiftalazin-1(2H)-ona (I-1.37.). MS (EI) para C₂₃H₁₉FN₄O₅: 451 [M+H].

15 Producto intermedio I-3.38. 4-((5-(4-Amino-3-nitrofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((5-bromofuran-2-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.38.). MS (EI) para C₁₉H₁₄N₄O₄: 363 [M+H].

20 Producto intermedio I-3.49. 4-((4'-Amino-2-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(4-bromo-3-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-1.49.). MS (EI) para C₂₁H₁₅FN₄O₃: 391 [M+H].

Método B

25 Una solución de 4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-2.1.) (0,38 g, 1,00 mmol), 4-bromo-2-nitroanilina (0,22 g, 1,00 mmol) y carbonato de potasio (0,41 g, 3,00 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4,5 ml) y agua (0,5 ml) se purgaron con gas nitrógeno durante 20 minutos, seguido de la adición de aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (41 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 98 °C durante 18 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, después se lavó con una porción adicional de acetato de etilo (50 ml). Las fases combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 M (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (5-75 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-((3'-amino-6-fluoro-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.1.) (0,28 g, 73 %). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,35 (s, 2H). MS (EI) para C₂₁H₁₅FN₄O₃: 391 [M+H].

30 Producto intermedio I-3.40. 4-((4'-Amino-3',6-difluoro-5'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina MS (EI) para C₂₁H₁₄F₂N₄O₃: 409 [M+H].

35 Producto intermedio I-3.41. 4-((4'-Amino-2',6-difluoro-5'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina MS (EI) para C₂₁H₁₄F₂N₄O₃: 409 [M+H].

40 Producto intermedio I-3.42. 4-((4'-Amino-2',6-difluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina MS (EI) para C₂₁H₁₄F₂N₄O₃: 409 [M+H].

45 Producto intermedio I-3.44. 4-(3-(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 6-bromo-3-nitropiridin-2-amina MS (EI) para C₂₀H₁₄FN₅O₃: 392 [M+H].

50 Producto intermedio I-3.45. 4-(3-(6-Amino-5-nitropiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 5-bromo-3-nitropiridin-2-amina MS (EI) para C₂₀H₁₄FN₅O₃: 392 [M+H].

55 Producto intermedio I-3.46. 4-(3-(4-Amino-5-nitropiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 2-bromo-5-nitropiridin-4-amina MS (EI) para C₂₀H₁₄FN₅O₃: 392 [M+H].

60 Producto intermedio I-3.47. 4-(3-(6-Amino-2-metil-5-nitropiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 5-bromo-6-metil-3-nitropiridin-2-amina MS (EI) para C₂₁H₁₆FN₅O₃: 406 [M+H].

65 Producto intermedio I-3.48. 4-(3-(6-Amino-4-metil-5-nitropiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-amina MS (EI) para C₂₁H₁₆FN₅O₃: 406 [M+H].

Método C

66 ETAPA 1. A una solución de 4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (4, R-4.1.) (2,08 g, 8,0 mmol) y dimetil 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilfosfonato (1a) (3,70 g, 16,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió gota a gota trimetilamina (11,2 ml, 80,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a refluo durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar a temperatura ambiente, el solvente se concentró y el residuo se repartió con acetato de etilo (300 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (2 x 100 ml), salmuera (150 ml), hidróxido de sodio acuoso 1 M (2 x 100 ml), salmuera (150 ml), ácido clorhídrico acuoso 1 M (100 ml) y salmuera (150 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y el solvente se concentró. El sólido crudo resultante se trituró con acetato de etilo y el sólido se recogió por filtración para dar (E/Z)-

5 3-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metilen)isobenzofuran-1(3H)-ona (5) (2,65 g, 88 %) como un sólido marrón. Una porción del producto crudo se recristalizó en acetato de etilo para dar (Z)-3-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metileno)isobenzofuran-1(3H)-ona. 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,70 (s, 3H), 7,67 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (s, 1H). MS (EI) para $C_{21}H_{13}FN_2O_4$: 377 [M+H].

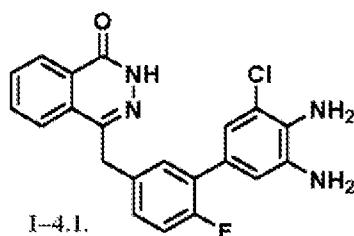
10 ETAPA 2. A una suspensión de (E/Z)-3-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metilen)isobenzofuran-1(3H)-ona (5) (1,14 g, 3,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se añadió *N*-metilmorfolina (0,70 ml, 6,00 mmol), seguido de la adición de una solución 1 M de hidracina en tetrahidrofuran (3,75 ml, 3,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se repartió con acetato de etilo (250 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M⁴ (100 ml) y salmuera (2x 150 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y el solvente se concentró. El crudo resultante se trituró con etanol y el sólido amarillo se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo al 10 % en hexanos y se secó al aire para dar 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.1.) (1,05 g, 89 %). MS (EI) para $C_{21}H_{15}FN_4O_3$: 391 [M+H].

15 Producto intermedio I-3.15. 4-((4'-Amino-5,6-difluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (R-4.2.) en la etapa 1. MS (EI) para $C_{21}H_{14}F_2N_4O_3$: 408 [M+H].

20 Producto intermedio I-3.39. 4-((4-Amino-3-nitrofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(4-amino-3-nitrofenil)furan-2-carbaldehído (R-4.3.) en la etapa 1. MS (EI) para $C_{19}H_{14}N_4O_4$: 363 [M+H].

25 Producto intermedio 4

30 4-((3',4'-diamino-5'-cloro-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-4.1.)

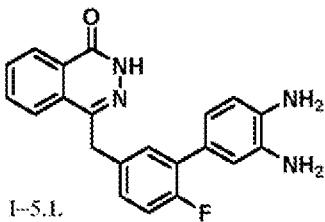


35 ETAPA 1 A una solución de 4-((3'-amino-6-fluoro-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-2.1.) (0,54 g, 1,38 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (0,18 g, 1,38 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla se repartió con acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml) y salmuera (2x 50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (5-50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-((4'-amino-3'-cloro-6-fluoro-5'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (6) (0,55 g, 93 %). 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,57 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,34 (s, 2H). MS (EI) para $C_{21}H_{14}ClFN_4O_3$: 426 [M+H].

40 ETAPA 2. Una suspensión de 4-((4'-amino-3'-cloro-6-fluoro-5'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (6) (0,33 g, 0,78 mmol), formiato de amonio (0,98 g, 15,54 mmol) y polvo de hierro metálico (0,43 g, 7,70 mmol) en una mezcla de tetrahidrofuran (25 ml) y agua (5 ml) se calentó a 70 °C durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración de la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite. El residuo se repartió con acetato de etilo (250 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), salmuera (2x 100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (10-80 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-((4',5'-diamino-2'-cloro-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-4.1.) (0,17 g, 56 %). El producto crudo se usó sin purificación adicional. MS (EI) para $C_{21}H_{16}ClFN_4O$: 395 [M+H].

45 Producto intermedio 5.

50 60 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.1.)



- 10 A una suspensión de 4-((3'-amino-6-fluoro-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.1.) (0,25 g, 0,64 mmol) y formiato de amonio (0,81 g, 12,80 mmol) en metanol (25 ml) se añadió paladio sobre carbón activado (0,1 g, 10 % en peso de carga sobre soporte húmedo, tipo Degussa) y la mezcla de reacción se agitó a 62 °C durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el catalizador por filtración de la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite; el solvente se concentró y el residuo se repartió con acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó con sulfato de sodio anhídrico y se concentró para dar 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.1.) como un sólido marrón claro (0,22 g, 96 %). El producto crudo se usó sin purificación adicional. MS (EI) para $C_{21}H_{17}FN_4O$: 361 [M+H].
- 20 Producto intermedio I-5.2. 4-((3',4'-Diamino-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.2.). MS (EI) para $C_{21}H_{18}N_4O$: 343 [M+H].
- 25 Producto intermedio I-5.3. 4-((3',4'-Diamino-6-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-cloro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.3.). MS (EI) para $C_{21}H_{17}ClN_4O$: 377 [M+H].
- 30 Producto intermedio I-5.4. 4-((3',4'-Diamino-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-metil-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.4.). MS (EI) para $C_{22}H_{20}N_4O$: 357 [M+H].
- 35 Producto intermedio I-5.5. 4-((3',4'-Diamino-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((3'-amino-4'-nitro-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.5.). MS (EI) para $C_{22}H_{17}F_3N_4O$: 410 [M+H].
- 40 Producto intermedio I-5.6. 4-((3',4'-Diamino-6-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-3'-nitro-6-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.6.). MS (EI) para $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$: 427 [M+H].
- 45 Producto intermedio I-5.7. 4-((3',4'-Diamino-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-metoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.7.). MS (EI) para $C_{22}H_{20}N_4O_2$: 372 [M+H].
- 50 Producto intermedio I-5.8. 4-((3',4'-Diamino-6-ethoxy-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-ethoxy-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.8.). MS (EI) para $C_{23}H_{22}N_4O_2$: 387 [M+H].
- 55 Producto intermedio I-5.9. 4-((3',4'-Diamino-6-(2-methoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-(2-methoxietoxi)-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.9.). MS (EI) para $C_{24}H_{24}N_4O_3$: 417 [M+H].
- 60 Producto intermedio I-5.10. 4-((3',4'-Diamino-6-(difluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-(difluorometoxi)-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.10.). MS (EI) para $C_{22}H_{18}F_2N_4O_2$: 409 [M+H].
- 65 Producto intermedio I-5.11. 4-((3',4'-Diamino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-5-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.11.). MS (EI) para $C_{21}H_{17}FN_4O$: 361 [M+H].
- 66 Producto intermedio I-5.12. 4-((3',4'-Diamino-4-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-4-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.12.). MS (EI) para $C_{21}H_{17}FN_4O$: 361 [M+H].
- 67 Producto intermedio I-5.13. 4-((3',4'-Diamino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-2-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.13.). MS (EI) para $C_{21}H_{17}FN_4O$: 361 [M+H].

- Producto intermedio I-5.14. 4-((3',4'-Diamino-4,6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-4,6-difluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.14.). MS (EI) para $C_{21}H_{16}F_2N_4O$: 379 [M+H].
- 5 Producto intermedio I-5.15. 4-((3',4'-Diamino-5,6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-5,6-difluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.15.). MS (EI) para $C_{21}H_{16}F_2N_4O$: 379 [M+H].
- 10 Producto intermedio I-5.16. 4-((3',4'-Diamino-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-5-metoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.16.). MS (EI) para $C_{22}H_{20}N_4O_2$: 373 [M+H].
- 15 Producto intermedio I-5.17. 4-((3',4'-Diamino-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-4-metoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.17.). MS (EI) para $C_{22}H_{20}N_4O_2$: 373 [M+H].
- 20 Producto intermedio I-5.18. 4-((3',4'-Diamino-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-2-metoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.18.). MS (EI) para $C_{22}H_{20}N_4O_2$: 373 [M+H].
- 25 Producto intermedio I-5.19. 4-((3',4'-Diamino-5,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-5,6-dimetoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.19.). MS (EI) para $C_{23}H_{22}N_4O_3$: 403 [M+H].
- 30 Producto intermedio I-5.20. 4-((3',4'-Diamino-4,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-4,6-dimetoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.20.). MS (EI) para $C_{23}H_{22}N_4O_3$: 403 [M+H].
- 35 Producto intermedio I-5.21. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-4-metoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.21.). MS (EI) para $C_{22}H_{19}FN_4O_2$: 391 [M+H].
- 40 Producto intermedio I-5.22. 4-((3',4'-Diamino-4-fluoro-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-4-fluoro-6-metoxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.22.). MS (EI) para $C_{22}H_{19}FN_4O_2$: 391 [M+H].
- 45 Producto intermedio I-5.23. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-fluoroftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-fluoroftalazin-1(2H)-ona (I-3.23.). MS (EI) para $C_{21}H_{16}F_2N_4O$: 379 [M+H].
- 50 Producto intermedio I-5.24. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona (I-3.24.). MS (EI) para $C_{21}H_{16}F_2N_4O$: 379 [M+H].
- 55 Producto intermedio I-5.25. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-fluoroftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-fluoroftalazin-1(2H)-ona (I-3.25.). MS (EI) para $C_{21}H_{16}F_2N_4O$: 379 [M+H].
- 60 Producto intermedio I-5.26. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5-fluoroftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5-fluoroftalazin-1(2H)-ona (I-3.26.). MS (EI) para $C_{21}H_{16}F_2N_4O$: 379 [M+H].
- 65 Producto intermedio I-5.27. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,8-difluoroftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,8-difluoroftalazin-1(2H)-ona (I-3.27.). MS (EI) para $C_{21}H_{15}F_3N_4O$: 397 [M+H].
- 70 Producto intermedio I-5.28. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-difluoroftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-difluoroftalazin-1(2H)-ona (I-3.28.). MS (EI) para $C_{21}H_{15}F_3N_4O$: 397 [M+H].
- 75 Producto intermedio I-5.29. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-metilftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-metilftalazin-1(2H)-ona (I-3.29.). MS (EI) para $C_{22}H_{19}FN_4O$: 375 [M+H].
- 80 Producto intermedio I-5.30. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-metilftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-metilftalazin-1(2H)-ona (I-3.30.). MS (EI) para $C_{22}H_{19}FN_4O$: 375 [M+H].

para $C_{22}H_{19}FN_4O$: 375 [M+H].

Producto intermedio I-5.31. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metilftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metilftalazin-1(2H)-ona (I-3.31.). MS (EI) para $C_{22}H_{19}FN_4O$: 375 [M+H].

Producto intermedio I-5.32. 6-Cloro-4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-cloro-ftalazin-1(2H)-ona (I-3.32.). MS (EI) para $C_{21}H_{16}ClFN_4O$: 395 [M+H].

Producto intermedio I-5.33. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluorometil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluorometil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.33.). MS (EI) para $C_{22}H_{16}F_4N_4O$: 429 [M+H].

Producto intermedio I-5.34. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metoxi-ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metoxiftalazin-1(2H)-ona (I-3.34.). MS (EI) para $C_{22}H_{19}FN_4O_2$: 391 [M+H].

Producto intermedio I-5.35. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluorometoxi)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluorometoxi)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.35.). MS (EI) para $C_{22}H_{16}F_4N_4O_2$: 445 [M+N].

Producto intermedio I-5.36. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-dimetoxi-iftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-dimetoxiftalazin-1(2H)-ona (I-3.36.). MS (EI) para $C_{23}H_{21}FN_4O_3$: 421.

Producto intermedio I-5.37. 4-((3',4'-Diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,7-dimetoxi-ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-((4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,7-dimetoxiftalazin-1(2H)-ona (I-3.37.). MS (EI) para $C_{23}H_{21}FN_4O_3$: 421.

Producto intermedio I-5.38. 4-((5-(3,4-Diaminofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((5-(4-amino-3-nitrofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.38.). MS (EI) para $C_{19}H_{16}N_4O_2$: 333 [M+H].

Producto intermedio I-5.39. 4-((4-(3,4-Diaminofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4-(4-amino-3-nitrofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.39.). MS (EI) para $C_{19}H_{16}N_4O_2$: 333 [M+H].

Producto intermedio I-5.40. 4-((3',4'-Diamino-5',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-3',6-difluoro-5'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.40.). MS (EI) para $C_{21}H_{16}F_2N_4O$: 379 [M+H].

Producto intermedio I-5.41. 4-((4',5'-Diamino-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-2',6-difluoro-5'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.56.). MS (EI) para $C_{21}H_{16}F_2N_4O$: 379 [M+H].

Producto intermedio I-5.42. 4-((3',4'-Diamino-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-((4'-amino-2',6-difluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.42.). MS (EI) para $C_{21}H_{16}F_2N_4O$: 379 [M+H].

Producto intermedio I-5.44. 4-(3-(5,6-Diaminopiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-(6-amino-5-nitropiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.59.). MS (EI) para $C_{20}H_{16}FN_5O$: 362 [M+H].

Producto intermedio I-5.45. 4-(3-(5,6-Diaminopiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-(3-(6-amino-5-nitropiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.45.). MS (EI) para $C_{20}H_{16}FN_5O$: 362 [M+H].

Producto intermedio I-5.46. 4-(3-(4,5-Diaminopiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-(3-(4-amino-5-nitropiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.61.). MS (EI) para $C_{20}H_{16}FN_5O$: 362 [M+H].

Producto intermedio I-5.47. 4-(3-(5,6-Diamino-2-metilpiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el uso de 4-(3-(6-amino-2-metil-5-nitropiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.47.). MS (EI) para $C_{21}H_{18}FN_5O$: 376 [M+H].

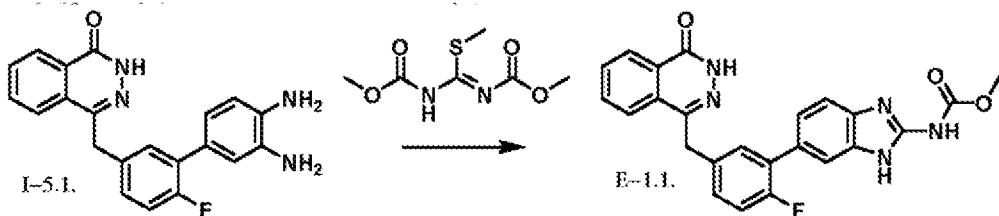
Producto intermedio I-5.48. 4-(3-(5,6-Diamino-4-metilpiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona se prepara mediante el uso de 4-(3-(6-amino-4-metil-5-nitropiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.48.). MS (EI) para $C_{21}H_{18}FN_5O$: 376 [M+H].

Producto intermedio I-5.49. 4-((3',4'-Diamino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona se preparó mediante el

uso de 4-((4'-amino-2-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-3.49.). MS (EI) para $C_{21}H_{17}FN_4O$: 361 [M+H].

Ejemplo 1

Ejemplo 1.1. (5-{2-Fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]fenil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo



Una solución de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.1.) (0,36 g, 1,00 mmol) y 1,3-bis(metoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (0,21 g, 1,00 mmol) en ácido acético (5,0 ml) se agitó a 98 °C durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, esta se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 10 N (8,6 ml) y después se repartió con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (amoniaco 7 N al 5-20 % en metanol en acetato de etilo) para dar (5-(2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]fenil)-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo (E-1.1.) (0,25 g, 57 %). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,58 (s, 1H), 11,82 (br s, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). MS (EI) para $C_{24}H_{18}FN_5O_3$: 444 [M+H].

Ejemplo E-1.2. (5-(3-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.2.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). MS (EI) para $C_{24}H_{19}N_5O_3$: 426 [M+H].

Ejemplo E-1.3. (5-(2-cloro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.3.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para $C_{24}H_{18}ClN_5O_3$: 460 [M+H].

Ejemplo E-1.4. (5-(2-Metil-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.4.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{21}N_5O_3$: 440 [M+H].

Ejemplo E-1.5. (5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.5.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{18}F_3N_5O_3$: 494 [M+H].

Ejemplo E-1.6. (5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó carbamato mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.6.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{18}F_3N_5O_4$: 510 [M+H].

Ejemplo E-1.7. (5-(2-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.7.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,56 (s, 1H), (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{21}N_5O_4$: 456 [M+H].

Ejemplo E-1.8. (5-(2-Etoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-etoxy-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.8.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,57 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,63 (q, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,58 (t, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{23}N_5O_4$: 470 [M+H].

Ejemplo E-1.9. (5-(2-(2-Metoxietoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-

5.9.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para C₂₇H₂₅N₅O₅: 500 [M+H].

- 5 Ejemplo E-1.10. (5-(2-(Difluorometoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(difluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.10.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para C₂₅H₁₉F₂N₅O₄: 492 [M+H].
- 10 Ejemplo E-1.11. (5-(3-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.11.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,60 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para C₂₄H₁₈FN₅O₃: 444 [M+H].
- 15 Ejemplo E-1.12. (5-(4-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.12.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). MS (EI) para C₂₄H₁₈FN₅O₃: 444 [M+H].
- 20 Ejemplo E-1.13. (5-(2-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.13.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para C₂₄H₁₈FN₅O₃: 444 [M+H].
- 25 Ejemplo E-1.14. (5-(2,4-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4,6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.14.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para C₂₄H₁₇F₂N₅O₃: 462 [M+H].
- 30 Ejemplo E-1.15. (5-(2,3-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5,6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.15.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para C₂₄H₁₇F₂N₅O₃: 462 [M+H].
- 35 Ejemplo E-1.16. (5-(3-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.16.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,76 (3H), 3,70 (s, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₁N₅O₄: 456 [M+H].
- 40 Ejemplo E-1.17. (5-(4-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.17.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (s, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₁N₅O₄: 456 [M+H].
- 45 Ejemplo E-1.18. (5-(2-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.18.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,57 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82, (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,30 (s, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₁N₅O₄: 456 [M+H].
- 50 Ejemplo E-1.19. (5-(2,3-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.1.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82, (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 6H). MS (EI) para C₂₆H₂₃N₅O₅: 486 [M+H].
- 55 Ejemplo E-1.20. (5-(2,4-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.20.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82, (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₃N₅O₅: 486 [M+H].
- 60 Ejemplo E-1.21. (5-(2-Fluoro-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.21.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82, (t, 1H), 7,52 (s,

1H), 7,48 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (s, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₀FN₅O₄: 474 [M+H].

5 Ejemplo E-1.22. (5-(4-Fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4-fluoro-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.22.). MS (EI) para C₂₅H₂₀FN₅O₄: 474 [M+H].

10 Ejemplo E-1.23. (5-(2-Fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.23.). MS (EI) para C₂₄H₁₇F₂N₅O₃: 462 [M+H].

15 Ejemplo E-1.24. (5-(2-Fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.24.). MS (EI) para C₂₄H₁₇F₂N₅O₃: 462 [M+H].

20 Ejemplo E-1.25. (5-(2-Fluoro-5-((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.25.). MS (EI) para C₂₄H₁₇F₂N₅O₃: 462 [M+H].

25 Ejemplo E-1.26. (5-(2-Fluoro-5-((8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.26.). MS (EI) para C₂₄H₁₇F₂N₅O₃: 462 [M+H].

30 Ejemplo E-1.27. (5-(5-((5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,8-difluoroftalazin-1 (2*H*)-ona (I-5.27.). MS (EI) para C₂₄H₁₆F₃N₅O₃: 480 [M+H].

35 Ejemplo E-1.28. (5-(5-((6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-difluoroftalazin-1 (2*H*)-ona (I-5.28.). MS (EI) para C₂₄H₁₆F₃N₅O₃: 480 [M+H].

40 Ejemplo E-1.29. (5-(2-Fluoro-5-((5-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-metiftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.29.). MS (EI) para C₂₅H₂₀FN₅O₃: 458 [M+H].

45 Ejemplo E-1.30. (5-(2-Fluoro-5-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-metiftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.30.). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (d, 0,5H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, 0,5H), 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₀FN₅O₃: 458 [M+H].

50 Ejemplo E-1.31. (5-(2-Fluoro-5-((7-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metiftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.31). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,47 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₀FN₅O₃: 458 [M+H].

55 Ejemplo E-1.32. (5-(5-((7-Cloro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 6-cloro-4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.32.). MS (EI) para C₂₄H₁₇ClFN₅O₃: 478 [M+H].

60 Ejemplo E-1.33. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometil)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluorometil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.33.). MS (EI) para C₂₅H₁₇F₄N₅O₃: 512 [M+H].

65 Ejemplo E-1.34. (5-(2-Fluoro-5-((7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metoxiftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.34.). MS (EI) para C₂₅H₂₀FN₅O₄: 474 [M+H].

70 Ejemplo E-1.35. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluorometoxi)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.35.). MS (EI) para C₂₅H₁₇F₄N₅O₄: 528 [M+H].

75 Ejemplo E-1.36. (5-(5-((6,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-dimetoxiftalazin-1 (2*H*)-ona (I-5.36.). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,54 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,44, (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₂FN₅O₅: 504

[M+H].

Ejemplo E-1.37. (5-(5-((6,8-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,7-dimetoxiftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.37.). MS (EI) para C₂₆H₂₂FN₅O₅: 504 [M+H].

Ejemplo E-1.38. (6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-(5-(3,4-diaminofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.38.). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18 (d 1H), 6,64 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). MS (EI) para C₂₂H₁₇N₅O₄: 416 [M+H].

Ejemplo E-1.39. (6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-3-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se prepara mediante el uso de 4-((4-(3,4-diaminofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.39.). MS (EI) para C₂₂H₁₇N₅O₄: 416 [M+H].

Ejemplo E-1.40. (7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.40.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,62 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (q, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para C₂₄H₁₇F₂N₅O₃: 462 [M+H].

Ejemplo E-1.41. (6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((4',5'-diamino-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.41.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). MS (EI) para C₂₄H₁₇F₂N₅O₃: 462 [M+H].

Ejemplo E-1.42. (4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.42.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,57 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). MS (EI) para C₂₄H₁₇F₂N₅O₃: 462 [M+H].

Ejemplo E-1.43. (7-Cloro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((4',5'-diamino-2'-cloro-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1 (2*H*)-ona (I-4.1.). MS (EI) para C₂₄H₁₇ClFN₅O₃: 478 [M+H].

Ejemplo E-1.44. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-(3-(5,6-diaminopiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.44.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). MS (EI) para C₂₃H₁₇FN₆O₃: 445 [M+H].

Ejemplo E-1.45. (6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato carbamato de metilo se prepara mediante el uso de 4-(3-(5,6-diaminopiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.45.). MS (EI) para C₂₃H₁₇FN₆O₃: 445 [M+H].

Ejemplo E-1.46. (6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)carbamato de metilo se prepara mediante el uso de 4-(3-(4,5-diaminopiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.46.). MS (EI) para C₂₃H₁₇FN₆O₃: 445 [M+H].

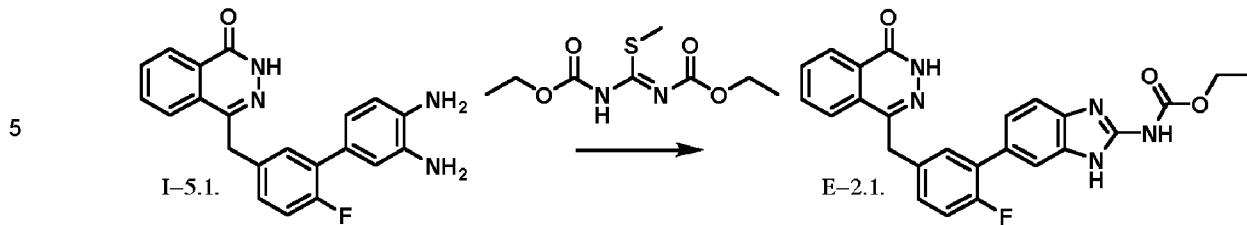
Ejemplo E-1.47. (6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-5-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-(3-(5,6-diamino-2-metilpiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.47.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS (EI) para C₂₄H₁₉FN₆O₃: 459 [M+H].

Ejemplo E-1.48. (6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-7-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de metilo se prepara mediante el uso de 4-(3-(5,6-diamino-4-metilpiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.48.). MS (EI) para C₂₄H₁₉FN₆O₃: 459 [M+H].

Ejemplo E-1.49. (6-(2-Fluoro-4-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.49.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para C₂₄H₁₈FN₅O₃:444 [M+H].

Ejemplo 2

Ejemplo 2.1. (5-{2-Fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]fenil}-1*H*-bencimidazol-2-il)carbamato de etilo.



10 Una solución de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.1.) (0,36 g, 1,00 mmol) y 1,3-bis(etoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (R-5.1.) (0,23 g, 1,00 mmol) en ácido acético (5,0 ml) se agitó a 98 °C durante 18 horas. Despues de enfriarla a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 10 N (8,6 ml). El precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El producto crudo se trituró con una mezcla de acetato de etilo (45 ml) y etanol (5 ml). El sólido blanco se recogió por filtración para dar (5-{2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]fenil}-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo (E-2.1.) (0,35 g, 76 %). 1H-NMR (300 MHz, δ_6 -DMSO): 12,59 (s, 1H), 11,77 (br s, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). 13C-NMR (δ_6 -DMSO): 159,47, 159,39, 156,23, 154,31, 148,08, 145,24, 134,58, 134,53, 133,52, 131,52, 131,16, 129,24, 129,16, 129,07, 128,76, 127,91, 127,76, 126,06, 125,62, 122,02, 116,25, 115,94, 61,32, 36,74, 14,41. MS (EI) para $C_{25}H_{20}FN_5O_3$: 458 [M+H].

Ejemplo E-2.2. (5-(3-((4-oxo-3,4-Dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.2.). 1H-NMR (300 MHz, δ_6 -DMSO): 12,57 (s, 1H), 11,58 (s, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 1,26 (t, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{21}N_5O_3$: 440 [M+H].

Ejemplo E-2.3. (5-(2-Cloro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.3.). 1H-NMR (300 MHz, δ_6 -DMSO): 12,60 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{20}ClN_5O_3$: 474 [M+H].

Ejemplo E-2.4. (5-(2-Metil-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.4.). 1H-NMR (300 MHz, δ_6 -DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{23}N_5O_3$: 454 [M+H].

Ejemplo E-2.5. (5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(trifluoro-metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.5.). 1H-NMR (300 MHz, δ_6 -DMSO): 12,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{20}F_3N_5O_3$: 507 [M+H].

Ejemplo E-2.6. (5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.6.). 1H-NMR (300 MHz, δ_6 -DMSO): 12,57 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{20}F_3N_5O_4$: 524 [M+H].

Ejemplo E-2.7. (5-(2-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.7.). 1H-NMR (300 MHz, δ_6 -DMSO): 12,56 (s, 1H), 11,55 (br s, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,27 (t, 3H). 13C-NMR (δ_6 -DMSO): 159,39, 154,77, 145,57, 133,45, 131,43, 130,87, 130,79, 130,17, 129,17, 127,91, 126,02, 125,77, 111,88, 61,16, 59,77, 55,51, 36,78, 20,78, 14,43, 14,09. MS (EI) para $C_{26}H_{23}N_5O_4$: 470 [M+H].

Ejemplo E-2.8. (5-(2-Etoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-etoxy-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.8.). 1H-NMR (300 MHz, δ_6 -DMSO): 12,56 (s, 1H), 11,55 (br s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,63 (q, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 1,58 (t, 3H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para $C_{27}H_{25}N_5O_4$: 484 [M+H].

Ejemplo E-2.9. (5-(2-(2-Metoxietoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.9.). 1H-NMR (300 MHz, δ_6 -DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). MS (EI) para $C_{28}H_{27}N_5O_5$: 514 [M+H].

- Ejemplo E-2.10. (5-(2-(Difluorometoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(difluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.10.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (m, 1,5H), 7,20-7,11 (m, 2,5H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 1,26 (t, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₁F₂N₅O₄: 506 [M+H].
- Ejemplo E-2.11. (5-(3-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.11.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 11,63 (br s, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,26 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₀FN₅O₃: 458 [M+H].
- Ejemplo E-2.12. (5-(4-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.12.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₀FN₅O₃: 458 [M+H].
- Ejemplo E-2.13. (5-(2-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.13.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₀FN₅O₃: 458 [M+H].
- Ejemplo E-2.14. (5-(2,4-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4,6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.14.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₁₉F₂N₅O₃: 476 [M+H].
- Ejemplo E-2.15. (5-(2,3-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5,6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.15.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₁₉F₂N₅O₃: 476 [M+H].
- Ejemplo E-2.16. (5-(3-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.16.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,22, (q, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,27 (t, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₃N₅O₄: 470 [M+H].
- Ejemplo E-2.17. (5-(4-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.17.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,22, (q, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,27 (t, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₃N₅O₄: 470 [M+H].
- Ejemplo E-2.18. (5-(2-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.18.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,53 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,86, (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,22, (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₃N₅O₄: 470 [M+H].
- Ejemplo E-2.19. (5-(2,3-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5,6-dimетoxи-[1,1'-bifenil]-3-il)метил)ftalazin-1(2*H*)-она (I-5.19.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,82, (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,22, (q, 2H), 3,70 (s, 6H), 1,27 (t, 3H). MS (EI) para C₂₇H₂₅N₅O₅: 500 [M+H].
- Ejemplo E-2.20. (5-(2,4-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4,6-dimетокси-[1,1'-бифенил]-3-il)метил)ftalazin-1(2*H*)-она (I-5.20.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,82, (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,22, (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,27 (t, 3H). MS (EI) para C₂₇H₂₅N₅O₅: 500 [M+H].
- Ejemplo E-2.21. (5-(2-Fluoro-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.21.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82, (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para

$C_{26}H_{22}FN_5O_4$: 488 [M+H].

5 Ejemplo E-2.22. (5-(4-Fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4-fluoro-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona puede (I-5.22.). MS (EI) para $C_{26}H_{22}FN_5O_4$: 488 [M+H].

10 Ejemplo E-2.23. (5-(2-Fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.23.). MS (EI) para $C_{25}H_{19}F_2N_5O_3$: 476 [M+H].

15 Ejemplo E-2.24. (5-(2-Fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.24.). MS (EI) para $C_{25}H_{19}F_2N_5O_3$: 476 [M+H].

20 Ejemplo E-2.25. (5-(2-Fluoro-5-((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.25.). 1*H* NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 1,27 (t, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{19}F_2N_5O_3$: 476 [M+H].

25 Ejemplo E-2.26. (5-(2-Fluoro-5-((8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.26.). MS (EI) para $C_{25}H_{19}F_2N_5O_3$: 476 [M+H].

30 Ejemplo E-2.27. (5-(5-((5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,8-difluoroftalazin-1 (2*H*)-ona (I-5.27.). MS (EI) para $C_{25}H_{18}F_3N_5O_3$: 494 [M+H].

35 Ejemplo E-2.28. (5-(5-((6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-difluoroftalazin-1 (2*H*)-ona (I-5.28.). MS (EI) para $C_{25}H_{18}F_3N_5O_3$: 494 [M+H].

40 Ejemplo E-2.29. (5-(2-Fluoro-5-((5-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-metiltalazin-1(2*H*)-ona (I-5.29.). MS (EI) para $C_{26}H_{22}FN_5O_3$: 472 [M+H].

45 Ejemplo E-2.30. (5-(2-Fluoro-5-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-metiltalazin-1(2*H*)-ona (I-5.30.). 1*H* NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,46 (s, 1H), 11,56 (br s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (d, 0,5H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, 0,5H), 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,27 (t, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{22}FN_5O_3$: 472 [M+H]. MS (EI) para $C_{26}H_{22}FN_5O_3$: 472 [M+H].

50 Ejemplo E-2.31. (5-(2-Fluoro-5-((7-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metiltalazin-1(2*H*)-ona (I-5.31.). 1*H* NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,46 (s, 1H), 11,58 (br s, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,26 (t, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{22}FN_5O_3$: 472 [M+H]. MS (EI) para $C_{26}H_{22}FN_5O_3$: 472 [M+H].

55 Ejemplo E-2.32. (5-(5-((7-Cloro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 6-cloro-4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona puede (I-5.32.). MS (EI) para $C_{25}H_{19}ClFN_5O_3$: 492 [M+H].

60 Ejemplo E-2.33. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometil)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluorometil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.33.). MS (EI) para $C_{26}H_{19}F_4N_5O_3$: 526 [M+H].

65 Ejemplo E-2.34. (5-(2-Fluoro-5-((7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metoxiftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.34.). MS (EI) para $C_{26}H_{22}FN_5O_4$: 488 [M+H].

70 Ejemplo E-2.35. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluorometoxi)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.35.). MS (EI) para $C_{26}H_{19}F_4N_5O_4$: 542 [M+H].

75 Ejemplo E-2.36. (5-(5-((6,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-

dimetoxiftalazin-1 (*2H*)-ona (I-5.36.). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,43, (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,94 (s, 6H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para C₂₇H₂₄FN₅O₅: 518 [M+H].

5 Ejemplo E-2.37. (5-(5-((6,8-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,7-dimetoxiftalazin-1 (*2H*)-ona (I-5.37.). MS (EI) para C₂₇H₂₄FN₅O₅: 518 [M+H].

10 Ejemplo E-2.38. (6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((5-(3,4-diaminofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(*2H*)-ona (I-5.38.). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 11,63 (br s, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,20 (d 1H), 6,65 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 1,26 (t, 3H). MS (EI) para C₂₃H₁₉N₅O₄: 430 [M+H].

15 Ejemplo E-2.39. (6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-3-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((4-(3,4-diaminofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(*2H*)-ona (I-5.39.). MS (EI) para C₂₃H₁₉N₅O₄: 430 [M+H].

20 Ejemplo E-2.40. (7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(*2H*)-ona (I-5.40.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,61 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (q, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,24 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₁₉F₂N₅O₃: 476 [M+H].

25 Ejemplo E-2.41. (6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((4',5'-diamino-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(*2H*)-ona (I-5.41.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,26 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₁₉F₂N₅O₃: 476 [M+H].

30 Ejemplo E-2.42. (4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(*2H*)-ona (I-5.42.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,61 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₁₉F₂N₅O₃: 476 [M+H].

35 Ejemplo E-2.58. (7-Cloro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-((4',5'-diamino-2'-cloro-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1 (*2H*)-ona (I-4.1.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,62 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,24 (q, 2H), 1,26 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₁₉ClFN₅O₃: 492 [M+H].

40 Ejemplo E-2.44. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-(3-(5,6-diaminopiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(*2H*)-ona (I-5.44.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 12,01 (br s, 1H), 11,68 (br s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para C²⁴H₁₉FN₆O₃: 459 [M+H].

45 Ejemplo E-2.45. (6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 4-(3-(5,6-diaminopiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(*2H*)-ona (I-5.45.). MS (EI) para C₂₄H₁₉FN₆O₃: 459 [M+H].

50 Ejemplo E-2.46. (6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 4-(3-(4,5-diaminopiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(*2H*)-ona puede (I-5.46.). MS (EI) para C₂₄H₁₉FN₆O₃: 459 [M+H].

55 Ejemplo E-2.47. (6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-5-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo se preparó mediante el uso de 4-(3-(5,6-diamino-2-metilpiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(*2H*)-ona (I-5.47.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 11,92 (br s, 1H), 11,46 (br s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,28 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₁FN₆O₃: 473 [M+H].

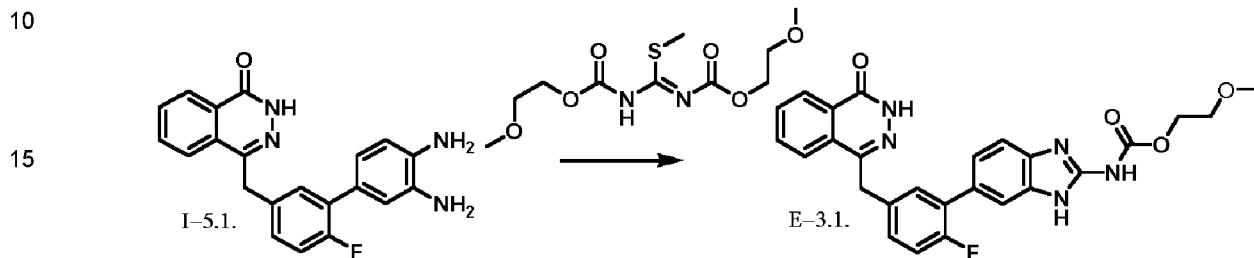
60 Ejemplo E-2.48. (6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-7-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo se prepara mediante el uso de 4-(3-(5,6-diamino-4-metilpiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(*2H*)-ona (I-5.48.). MS (EI) para C₂₅H₂₁FN₆O₃: 473 [M+H].

65 Ejemplo E-2.49. (6-(2-Fluoro-4-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo se

preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.49.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 1,26 (t, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{20}FN_5O_3$: 458 [M+H].

5 Ejemplo 3

Ejemplo 3.1. (5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1h-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo.



20 Una solución de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.1.) (0,18 g, 0,50 mmol) y 1,3-bis(metoxietoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (R-5.2.) (0,15 g, 0,50 mmol) en ácido acético (3,0 ml) se agitó a 98 °C durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, esta se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 10 N (5,2 ml) y el residuo se repartió con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x 25 ml) y salmuera (2x 50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (5-20 % de amoniaco 7 N en metanol en acetato de etilo) para dar (5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo (E-3.1.) (0,18 g, 68 %). 1HNMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 4,51-7,47 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,24 (s, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{22}FN_5O_4$: 488 [M+H].

25 Ejemplo E-3.2. (7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.55.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,62 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,16 (q, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,23 (s, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{21}F_2N_5O_4$: 506 [M+H].

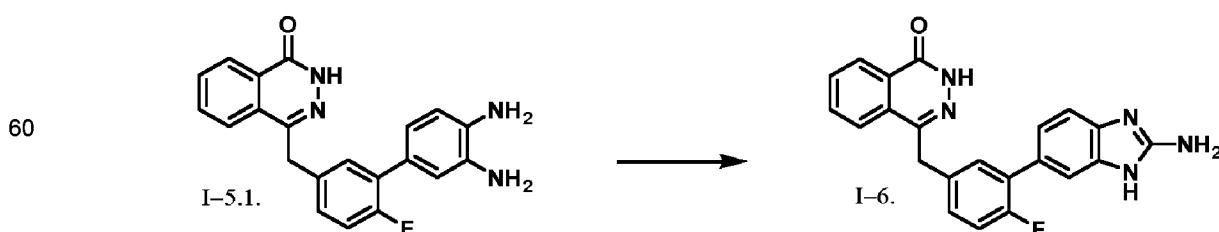
30 Ejemplo E-3.3. (6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo se preparó mediante el uso de 4-((4',5'-diamino-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.56.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,26 (s, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{21}F_2N_5O_4$: 506 [M+H].

35 Ejemplo E-3.4. (4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.57.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,60 m, (2H), 3,23 (s, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{21}F_2N_5O_4$: 506 [M+H].

40 Ejemplo 4

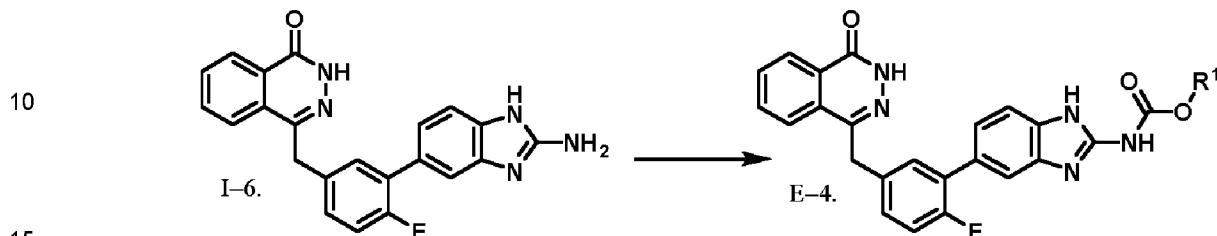
Producto intermedio 6

45 55 4-(3-(2-amino-1h-benzoimidazol-6-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2h)-ona (i-6.)



Una solución de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.1.) (0,54 g, 1,50 mmol) y

bromuro de cianógeno (0,24 g, 2,25 mmol) en una mezcla de etanol-acetonitrilo-agua (2:1:1) (20 ml) se calentó a 76 °C durante cinco horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhídrico y se concentró para dar 4-(3-(2-amino-1*H*-benzoimidazol-6-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2)*H*-ona (I-6.). MS (EI) para C₂₂H₁₆FN₅O: 386 [M+H].



Síntesis general de la biblioteca de carbamatos (E-4.).

A la solución de 4-(3-(2-amino-1*H*-benzoimidazol-6-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2)*H*-ona (I-6) (0,040 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (1,0 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,021 g, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 oC durante ocho horas, seguido de la adición de alcohol (1,0 mmol, 10 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante cuatro horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por chromatografía HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo - agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %). Se recogió el producto deseado, por concentración del solvente para dar el carbamato del título.

Ejemplo E-4.1. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de propilo se preparó mediante el uso de 1-propanol. MS (EI) para C₂₆H₂₂FN₅O₃: 472 [M+H].

Ejemplo E-4.2. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-fluoroetilo se preparó mediante el uso de 2-fluoroetan-1-ol. MS (EI) para C₂₅H₁₉F₂N₅O₃: 476 [M+H].

Ejemplo E-4.3. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo se preparó mediante el uso de 2,2-difluoroetan-1-ol. MS (EI) para C₂₅H₁₈F₃N₅O₃: 494 [M+H].

Ejemplo E-4.4. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo se preparó mediante el uso de 2,2,2-trifluoroetan-1-ol. MS (EI) para C₂₅H₁₇F₄N₅O₃: 512 [M+H].

Ejemplo E-4.5. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de isopropilo se preparó mediante el uso de 2-propanol. MS (EI) para C₂₆H₂₂FN₅O₃: 472 [M+H].

Ejemplo E-4.6. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de sec-butilo se preparó mediante el uso de 2-butanol. MS (EI) para C₂₇H₂₄FN₅O₃: 486 [M+H].

Ejemplo E-4.7. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclopropilo se preparó mediante el uso de ciclopropanol. MS (EI) para C₂₆H₂₀FN₅O₃: 470 [M+H].

Ejemplo E-4.8. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclobutilo se preparó mediante el uso de ciclobutanol. MS (EI) para C₂₇H₂₂FN₅O₃: 484 [M+H].

Ejemplo E-4.9. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclopentilo se preparó mediante el uso de ciclopentanol. MS (EI) para C₂₈H₂₄FN₅O₃: 498 [M+H].

Ejemplo E-4.10. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclohexilo se preparó mediante el uso de ciclohexanol. MS (EI) para C₂₉H₂₆FN₅O₃: 512 [M+H].

Ejemplo E-4.11. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de oxetan-3-ilo se preparó mediante el uso de oxetan-3-ol. MS (EI) para C₂₆H₂₀FN₅O₄: 486 [M+H].

Ejemplo E-4.12. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo se preparó mediante el uso de tetrahidro-2*H*-piran-4-ol. MS (EI) para C₂₈H₂₄FN₅O₄: 514 [M+H].

Ejemplo E-4.13. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 1-metilazetidin-3-ilo se preparó mediante el uso de 1-metilazetidin-3-ol. MS (EI) para C₂₇H₂₃FN₆O₃: 499 [M+H].

Ejemplo E-4.14. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 1-

metilpiperidin-4-ilo se preparó mediante el uso de 1-metilpiperidin-4-ol. MS (EI) para $C_{29}H_{27}FN_6O_3$: 527 [M+H].

Ejemplo E-4.15. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo se preparó mediante el uso de 2-(dimetilamino)etan-1-ol. MS (EI) para $C_{27}H_{25}FN_6O_3$: 501 [M+H].

Ejemplo E-4.16. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-(diethylamino)etilo se preparó mediante el uso de 2-(diethylamino)etan-1-ol. MS (EI) para $C_{29}H_{29}FN_6O_3$: 529 [M+H].

Ejemplo E-4.17. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-(pirrolidin-1-il)etilo se preparó mediante el uso de 2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol. MS (EI) para $C_{29}H_{27}FN_6O_3$: 527 [M+H].

Ejemplo E-4.18. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo se preparó mediante el uso de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol. MS (EI) para $C_{30}H_{30}FN_7O_3$: 556 [M+H].

Ejemplo E-4.19. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-morfolinoetilo se preparó mediante el uso de 2-morfolinoetan-1-ol. MS (EI) para $C_{29}H_{27}FN_6O_4$: 543 [M+H].

Ejemplo E-4.20. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo se preparó mediante el uso de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etan-1-ol. MS (EI) para $C_{31}H_{31}FN_6O_3$: 555 [M+H].

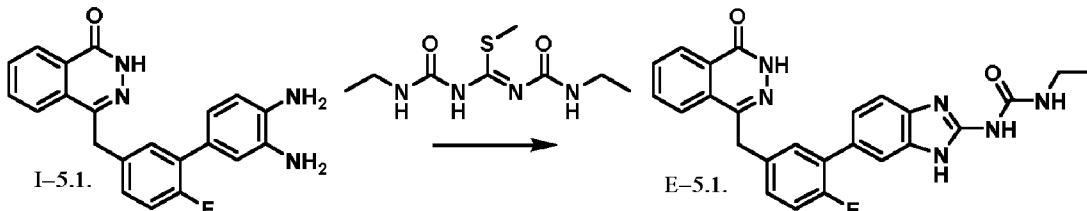
Ejemplo E-4.21. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de 3-(dimetilamino)propilo se preparó mediante el uso de 3-(dimetilamino)propan-1-ol. MS (EI) para $C_{28}H_{27}FN_6O_3$: 515 [M+H].

Ejemplo E-4.22. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de fenilo se preparó mediante el uso de fenol. MS (EI) para $C_{29}H_{20}FN_5O_3$: 506 [M+H].

Ejemplo E-4.23. (5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamato de bencilo se preparó mediante el uso de fenilmetanol. MS (EI) para $C_{30}H_{22}FN_5O_3$: 520 [M+H].

Ejemplo 5.

Ejemplo 5.1. 1-etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-bencimidazol-2-il)urea.



Una solución de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.1.) (0,36 g, 1,00 mmol) y éster metílico del ácido *N,N'*-bis[(etilamino)-carbonil]carbamimidotioico (R-5.3.) (0,23 g, 1,00 mmol) en ácido acético (5,0 ml) se agitó a 98 °C durante 18 horas. Despues de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, esta se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 10 N (8,6 ml) y después se repartió con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en gradiente (5-20 % de amoniaco 7 N en metanol en acetato de etilo) para dar 1-etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-bencimidazol-2-il)urea (E-5.1.) (0,30 g, 66 %). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,58 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,43-7,43 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,06 (t, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{21}FN_6O_2$: 457 [M+H].

Ejemplo E-5.2. 1-Etil-3-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.2.). MS (EI) para $C_{25}H_{22}N_6O_2$: 439 [M+H].

Ejemplo E-5.3. 1-(5-(2-Cloro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.3.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,28-7,16 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,09 (t, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{21}ClN_6O_2$: 473 [M+H].

- Ejemplo E-5.4. 1-Etil-3-(5-(2-metil-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.4.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,08 (t, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₄N₆O₂: 453 [M+H].
- Ejemplo E-5.5. 1-Etil-3-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.5.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,60 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,08 (t, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₁F₃N₆O₂: 506 [M+H].
- Ejemplo E-5.6. 1-Etil-3-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.6.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,07 (t, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₁F₃N₆O₃: 523 [M+H].
- Ejemplo E-5.7. 1-Etil-3-(5-(2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.7.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 1,08 (t, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₄N₆O₃: 469 [M+H].
- Ejemplo E-5.8. 1-(5-(2-Etoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.8.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,62 (q, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,58 (t, 3H), 1,06 (t, 3H). MS (EI) para C₂₇H₂₆N₆O₃: 483 [M+H].
- Ejemplo E-5.9. 1-Etil-3-(5-(2-(2-metoxietoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.9.). MS (EI) para C₂₈H₂₈N₆O₄: 513 [M+H].
- Ejemplo E-5.10. 1-(5-(2-(Difluorometoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-(difluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.10.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,0 (m, 2H), 1,06 (t, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₂F₂N₆O₃: 505 [M+H].
- Ejemplo E-5.11. 1-Etil-3-(5-(3-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.11.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,24-7,19 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,06 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₁FN₆O₂: 457 [M+H].
- Ejemplo E-5.12. 1-Etil-3-(5-(4-fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.12.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,9 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,09 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₁FN₆O₂: 457 [M+H].
- Ejemplo E-5.13. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.13.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,07 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₁FN₆O₂: 457 [M+H].
- Ejemplo E-5.14. 1-(5-(2,4-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4,6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.14.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,06 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₀F₂N₆O₂: 475 [M+H].
- Ejemplo E-5.15. 1-(5-(2,3-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5,6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.15.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,06 (t, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₀F₂N₆O₂: 475 [M+H].
- Ejemplo E-5.16. 1-Etil-3-(5-(3-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.16.). 1H-NMR

(300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 1,06 (t, 3H). MS (EI) para C₂₆H₂₄N₆O₃: 469 [M+H].

5 Ejemplo E-5.17. 1-Etil-3-(5-(4-metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.17.). MS (EI) para C₂₆H₂₄N₆O₃: 469 [M+H].

10 Ejemplo E-5.18. 1-Etil-3-(5-(2-metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.18.). MS (EI) para C₂₆H₂₄N₆O₃: 469 [M+H].

15 Ejemplo E-5.19. 1-(5-(2,3-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-5,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1 (2*H*)-ona (I-5.19.). MS (EI) para C₂₇H₂₆N₆O₄: 499 [M+H].

20 Ejemplo E-5.20. 1-(5-(2,4-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1 (2*H*)-ona (I-5.20.). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 12,56 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 1,06 (t, 3H). MS (EI) para la Fórmula: C₂₇H₂₆N₆O₄: 499 [M+H].

25 Ejemplo E-5.21. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.21.). MS (EI) para C₂₆H₂₃FN₆O₃: 487 [M+H].

30 Ejemplo E-5.22. 1-Etil-3-(5-(4-fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-4-fluoro-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona puede (I-5.22.). MS (EI) para C₂₆H₂₃FN₆O₃: 487 [M+H].

35 Ejemplo E-5.23. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.23.). MS (EI) para C₂₅H₂₀F₂N₆O₂: 475 [M+H].

40 Ejemplo E-5.24. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.24.). MS (EI) para C₂₅H₂₀F₂N₆O₂: 475 [M+H].

45 Ejemplo E-5.25. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.25.). MS (EI) para C₂₅H₂₀F₂N₆O₂: 475 [M+H].

50 Ejemplo E-5.26. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5-fluoroftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.26.). MS (EI) para C₂₅H₂₀F₂N₆O₂: 475 [M+H].

55 Ejemplo E-5.27. 1-(5-(5-((5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,8-difluoroftalazina-1(2*H*)-ona (I-5.27.). MS (EI) para C₂₅H₁₉F₃N₆O₂: 493 [M+H].

60 Ejemplo E-5.28. 1-(5-(5-((6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-difluoroftalazina-1(2*H*)-ona (I-5.28.). MS (EI) para C₂₅H₁₉F₃N₆O₂: 493 [M+H].

65 Ejemplo E-5.29. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((5-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-8-metiftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.29.). MS (EI) para C₂₆H₂₃FN₆O₂: 471 [M+H].

Ejemplo E-5.30. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-7-metiftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.30.). MS (EI) para C₂₆H₂₃FN₆O₂: 471 [M+H].

Ejemplo E-5.31. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((7-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metiftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.31.). MS (EI) para C₂₆H₂₃FN₆O₂: 471 [M+H].

- Ejemplo E-5.32. 1-(5-((7-Cloro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se prepara mediante el uso de 6-cloro-4-(3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.32.). MS (EI) para $C_{25}H_{20}ClFN_6O_2$: 491 [M+H].
- 5 Ejemplo E-5.33. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometil)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-(3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluorometil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.33.). MS (EI) para $C_{26}H_{20}F_4N_6O_2$: 525 [M+H].
- 10 Ejemplo E-5.34. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-(3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-metoxiftalazin-1 (2*H*)-ona (I-5.34.). MS (EI) para $C_{26}H_{23}FN_6O_3$: 487 [M+H].
- 15 Ejemplo E-5.35. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-(3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6-(trifluorometoxi)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.35.). MS (EI) para $C_{26}H_{20}F_4N_6O_3$: 541 [M+H].
- 20 Ejemplo E-5.36. 1-(5-((6,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se preparó mediante el uso de 4-(3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-6,7-dimetoxiftalazina-1(2*H*)-ona (I-5.36.). MS (EI) para $C_{27}H_{25}FN_6O_4$: 517 [M+H].
- 25 Ejemplo E-5.37. 1-(5-((6,8-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se prepara mediante el uso de 4-(3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)-5,7-dimetoxiftalazina-1(2*H*)-ona (I-5.37.). MS (EI) para $C_{27}H_{25}FN_6O_4$: 517 [M+H].
- 30 Ejemplo E-5.38. 1-Etil-3-(6-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((5-(3,4-diaminofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.38.). MS (EI) para $C_{23}H_{20}N_6O_3$: 429 [M+H].
- 35 Ejemplo E-5.39. 1-Etil-3-(6-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-3-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-((4-(3,4-diaminofenil)furan-2-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.39.). MS (EI) para: $C_{23}H_{20}N_6O_3$: 429 [M+H].
- 40 Ejemplo E-5.40. 1-Etil-3-(7-fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-(3',4'-diamino-5',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.40.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,09 (t, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{20}F_2N_6O_2$: 475 [M+H].
- 45 Ejemplo E-5.41. 1-Etil-3-(6-fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-(4',5'-diamino-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.41.). MS (EI) para $C_{25}H_{20}F_2N_6O_2$: 475 [M+H].
- 50 Ejemplo E-5.42. 1-Etil-3-(4-fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-(3',4'-diamino-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.42.). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,58 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,93 (t, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,09 (t, 3H). MS (EI) para $C_{25}H_{20}F_2N_6O_2$: 475 [M+H].
- 55 Ejemplo E-5.43. 1-(7-Cloro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea se prepara mediante el uso de 4-(4',5'-diamino-2'-cloro-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-4.1.). MS (EI) para $C_{25}H_{20}ClFN_6O_2$: 491 [M+H].
- 60 Ejemplo E-5.44. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-(3-(5,6-diaminopiridin-2-il)-4-fluoro-bencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.44.). MS (EI) para $C_{24}H_{20}FN_7O_2$: 458 [M+H].
- 65 Ejemplo E-5.45. 1-Etil-3-(6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-(3-(5,6-diaminopiridin-3-il)-4-fluoro-bencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.45.). MS (EI) para $C_{24}H_{20}FN_7O_2$: 458 [M+H].
- 70 Ejemplo E-5.46. 1-Etil-3-(6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-(3-(4,5-diaminopiridin-2-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.46.). MS (EI) para $C_{24}H_{20}FN_7O_2$: 458 [M+H].
- 75 Ejemplo E-5.47. 1-Etil-3-(6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-5-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-(3-(5,6-diamino-2-metilpiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.47.).

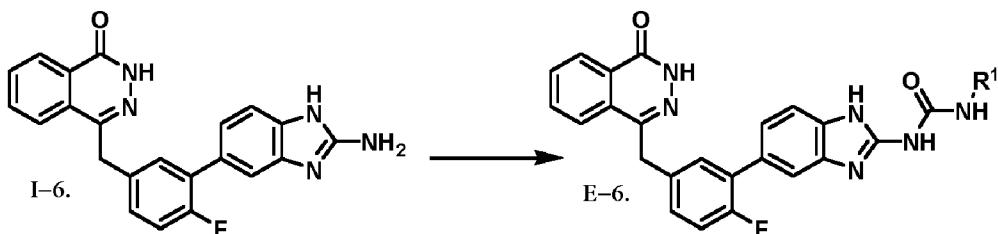
MS (EI) para C₂₅H₂₂FN₇O₂: 472 [M+H]⁺.

Ejemplo E-5.48. 1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se prepara mediante el uso de 4-(3-(5,6-diamino-4-metilpiridin-3-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.48). MS (EI) para C₂₅H₂₂FN₇O₂: 472 [M+H].

Ejemplo E-5.49. 1-Etil-3-(6-(2-fluoro-4-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 4-((3',4'-diamino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.49). MS (EI) para C₂₅H₂₁FN₆O₂: 457 [M+H].

Ejemplo 6

Síntesis general de la biblioteca de urea (E-6.):



A una solución de 4-(3-(2-amino-1*H*-benzoimidazol-6-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2*H*)-ona (**I-6**) (0,040 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (1,0 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,021 g, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante ocho horas, seguido de la adición de amina (1,0 mmol, 10 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante cuatro horas. Se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó por cromatografía HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo - agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %). El producto deseado se recogió por concentración del solvente para dar el compuesto de urea del título.

Ejemplo E-6.1. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-propilurea se preparó a partir de 1-aminopropano. MS (EI) para $C_{26}H_{23}FN_6O_2$: 471 [M+H].

Ejemplo E-6.2. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-(2-fluoroetil)urea se preparó mediante el uso de 2-fluoroetan-1-amina. MS (EI) para $C_{25}H_{20}F_2N_6O_2$: 475 [M+H].

Ejemplo E-6.3. 1-(2,2-Difluoroetil)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 2,2-difluoroetan-1-amina. MS (EI) para $C_{25}H_{19}F_3N_6O_2$: 493 [M+H].

Ejemplo E-6.4. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea se preparó mediante el uso de 2,2,2-trifluoroetan-1-amina. MS (EI) para C₂₅H₁₈F₄N₆O₂; 511 [M+H]⁺.

Ejemplo E-6.5. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-isopropilurea se preparó mediante el uso de 2-aminopropano. MS (EI) para $C_{26}H_{23}FN_3O_2$: 471 [M $^+$]

Ejemplo E-6.6. 1-(sec-Butil)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de 2-aminobutano. MS (EI) para $C_{27}H_{25}FN_2O_2$: 485 M+H⁺

Ejemplo E-6.7. 1-Ciclopropil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de ciclopropanamina MS (EI) para $C_{26}H_{22}FN_4O_2$; 469 [M+H]⁺

Ejemplo E-6.8. 1-Ciclobutil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de ciclobutanamina. MS (E) para $C_{27}H_{22}FN_4O_2$: 483 [M+H]⁺.

Ejemplo E-6.9. 1-Ciclopentil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de ciclopentanamina. MS (EI) para $C_{29}H_{25}FN_4O_2$: 497 [M+H]⁺

Ejemplo E-6.10. 1-Ciclohexil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de ciclohexanamina. MS (EI) para $C_{29}H_{27}FN_6O_2$: 511 [M+H]⁺

Ejemplo E-6.11. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-(oxetan-3-il)urea se preparó mediante el uso de 3-amino-oxetano. MS (EI) para $C_{26}H_{24}FN_4O_2$: 485 [M+H]⁺

Ejemplo E-6.12. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)urea mediante el uso de 4-amino-tetrahidro-2*H*-pirano. MS (EI) para C₂₈H₃₂N₂O₄: 513 [M+H]⁺.

Ejemplo E-6.13. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-(1-metilazetidin-3-il)urea se preparó mediante el uso de 3-amino-1-metilazetidina. MS (EI) para $C_{27}H_{24}FN_7O_2$: 498 [M+H].

Ejemplo E-6.14. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea se preparó mediante el uso de 4-amino-1-metilpiperidina. MS (EI) para $C_{29}H_{28}FN_7O_2$: 526 [M+H].

Ejemplo E-6.15. 1-(2-(Dimetilamino)ethyl)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de *N,N*-dimetiletilendiamina. MS (EI) para $C_{27}H_{26}FN_7O_2$: 500 [M+H].

Ejemplo E-6.16. 1-(2-(Dietilamino)ethyl)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de *N,N*-dietiletilendiamina. MS (EI) para $C_{29}H_{30}FN_7O_2$: 528 [M+H].

Ejemplo E-6.17. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(pirrolidin-1-il)ethyl)urea se preparó mediante el uso de 2-(pirrolidin-1-il)etan-1-amina. MS (EI) para $C_{29}H_{28}FN_7O_2$: 526 [M+H].

Ejemplo E-6.18. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)ethyl)urea se preparó mediante el uso de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-amina. MS (EI) para $C_{30}H_{31}FN_8O_2$: 555 [M+H].

Ejemplo E-6.19. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-(2-morfolinoethyl)urea se preparó mediante el uso de 2-morfolinoetan-1-amina. MS (EI) para $C_{29}H_{28}FN_7O_3$: 542 [M+H].

Ejemplo E-6.20. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(1-metilpiperidin-4-il)ethyl)urea se preparó mediante el uso de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etan-1-amina. MS (EI) para $C_{31}H_{32}FN_7O_2$: 554 [M+H].

Ejemplo E-6.21. 1-(3-(Dimetilamino)propil)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de *N,N*-dimetilpropilendiamina. MS (EI) para $C_{28}H_{28}FN_7O_2$: 514 [M+H].

Ejemplo E-6.22. 1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-3-fenilurea se preparó mediante el uso de anilina. MS (EI) para $C_{29}H_{21}FN_6O_2$: 505 [M+H].

Ejemplo E-6.23. 1-Bencil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de fenilmelanamina. MS (EI) para $C_{30}H_{23}FN_6O_2$: 519 [M+H].

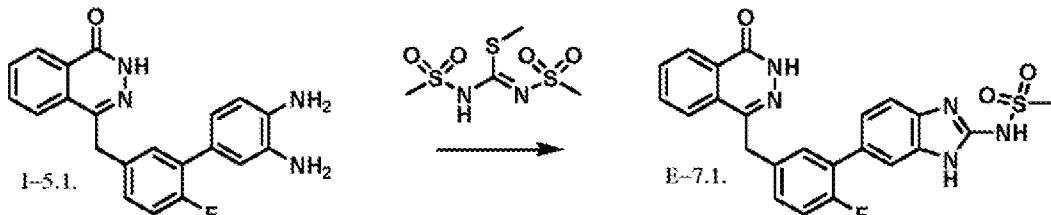
Ejemplo E-6.24. ((5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)carbamoil)glicinato de metilo se preparó mediante el uso de glicinato de metilo. MS (EI) para $C_{26}H_{21}FN_6O_4$: 501 [M+H].

Ejemplo E-6.25. 3-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1-dimetilurea se preparó mediante el uso de dimetilamina. MS (EI) para $C_{25}H_{21}FN_6O_2$: 457 [M+H].

Ejemplo E-6.26. 1,1-Dietil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)urea se preparó mediante el uso de dietilamina. MS (EI) para $C_{27}H_{25}FN_6O_2$: 485 [M+H].

Ejemplo 7

Ejemplo 7.7. N-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-bencimidazol-2-il) metanosulfonamida

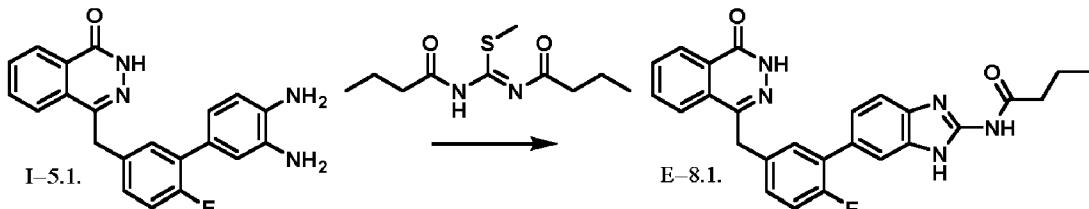


Una solución de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (I-5.1.) (0,18 g, 0,50 mmol) y metil-*N,N*-bis(metilsulfonil)carbamimidotioato (R.5.4.) (0,13 g, 0,50 mmol) en ácido acético (3,0 ml) se agitó a 98 °C durante 18 horas. Despues de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, esta se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 10 N (5,2 ml), y después se repartió con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (5-20 % de amoniaco 7 N en metanol en acetato de etilo) para dar N-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-bencimidazol-2-il) metanosulfonamida (E-7.1.) (0,17 g, 72 %). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,58 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,55-7,52 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). MS

(EI) para $C_{23}H_{18}FN_5O_3S$: 464 [M+H].

Ejemplo 8

- 5 Ejemplo 8.1. (5-{2-Fluoro-5-[{(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]fenil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de etilo



10 Una solución de 4-((3',4'-diamino-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (I-5.1.) (0,18 g, 0,50 mmol) y *N,N'*-bis[(propil)carbonil]imidotiocarbamato de metilo (R-5.5.) (0,12 g, 0,50 mmol) en ácido acético (3,0 ml) se agitó a 98 °C durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, esta se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 10 N (5,2 ml), y después se repartió con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (5-20 % de amoniaco 7 N en metanol en acetato de etilo) para dar *N*-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-bencimidazol-2-il)butiramida (E-8.1.) (0,09 g, 38 %). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 12,60 (s, 1H), 11,82 (s, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 4,32 (s, 2H), 3,40 (dd, 2H), 2,24 (m, 2H), 0,96 (t, 3H). MS (EI) para $C_{26}H_{22}FN_5O_2$: 456 [M+H].

15

20

25

Síntesis de reactivos

Reactivo R-1.1. 3-Bromo-4-(difluorometoxi)benzaldehído

30 A una mezcla de 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (5,0 g, 24,88 mmol) y carbonato de cesio (20,3 g, 62,20 mmol) en *N,N*-dimetiformamida (75 ml) se añadió clorodifluoroacetato de sodio (7,6 g, 49,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 18 horas. Se repartió con acetato de etilo (250 ml) y agua (100 ml), la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), ácido clorhídrico acuoso 1 M (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (0-25 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 3-bromo-4-(difluorometoxi) benzaldehído (R-1.1.) (4,6 g, 74 %). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 9,90 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (t, 1H). MS (EI) para $C_8H_5BrF_2O_2$: 234 [M+H].

40 Reactivo R-1.2. 5-Bromo-4-fluoro-2-metoxibenzaldehído

45 A una solución de 4-fluoro-2-metoxibenzaldehído (5,0 g, 32,45 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (7,22 g, 40,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se repartió con acetato de etilo (350 ml) y agua (100 ml), la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (0-25 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-bromo-4-fluoro-2-metoxibenzaldehído (R-1.2.) (7,1 g, 94 %). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 10,28 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,90 (s, 3H). MS (EI) para $C_8H_6BrFO_2$: 234 [M+H].

50 Reactivo R-1.3. 5-Bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído

55 A una solución de 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (5,0 g, 32,45 mmol) en metanol (50 ml) se añadió gota a gota bromo (3,3 ml, 65,0 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla se repartió con acetato de etilo (350 ml) y agua (100 ml), la fase orgánica se lavó con agua (2 x 150 ml), hidrogenosulfito de sodio acuoso 2 M (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (0-25 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (R-1.3.) (6,6 g, 87 %). 1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 10,20 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,98 (s, 3H). MS (EI) para $C_8H_6BrFO_2$: 234 [M+H].

60 Reactivo R-2.1. 2-Bromo-4-etinil 1-fluorobenceno

ETAPA 1. A una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-yodobenceno (6,0 g, 20,0 mmol), etinil-trimetilsilano (4,20 ml, 30,0 mmol) y piperidina (3,0 ml, 30,0 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (100 ml) se añadió yoduro de cobre(I) (0,38 g, 2,0 mmol), seguido de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (0,70 g, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con una porción adicional de acetato de etilo (100 ml). Las fases

orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 M (2x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron con sulfato de sodio anhídrico y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar ((4-bromo-3-fluorofenil)etinil)trimetilsilano (5,0 g, 92 %).

5 ETAPA 2. A una solución de ((4-bromo-3-fluorofenil)etinil)trimetilsilano (5,0 g, 18,40 mmol) en metanol (100 ml) se añadió carbonato de potasio (7,64 g, 55,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se eliminó el solvente y el residuo se repartió con acetato de etilo (250 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-bromo-4-etinil-1-fluorobenceno (2b, R-2.1.) (3,40 g, 83 %). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7,78 (dd, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,28 (1H). MS (EI) para C₈H₄BrF: 199 [M+H].

10 15 Reactivo R-3.1. N-(Quinolin-8-il)benzamida

A una solución de 8-aminoquinolina (1,44 g, 10,0 mmol) y trimetilamina (2,8 ml, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (7 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de benzoilo (1,3 ml, 11,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se repartió con acetato de etilo (250 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (0-80 % de acetato de etilo en hexanos) para dar N-(quinolin-8-il)benzamida (1c, R-3.1.) (2,4 g, 96 %). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 10,70 (s, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,66 (m, 5H). MS (EI) para C₁₆H₁₂N₂O: 249 [M+H].

20 25 Reactivo R-3.2. 2,5-Difluoro-N-(quinolin-8-il)benzamida se preparó mediante el uso de cloruro de 2,5-difluorobenzoilo. MS (EI) para C₁₆H₁₀F₂N₂O: 285 [M+H].

30 30 Reactivo R-3.3. 2-Metil-N-(quinolin-8-il)benzamida se prepara mediante el uso de cloruro de 2-metilbenzoilo. MS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O: 263 [M+H].

35 Reactivo R-3.4. 3-Metil-N-(quinolin-8-il)benzamida se preparó mediante el uso de cloruro de 3-metilbenzoilo. 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 10,65 (s, 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 2H), 2,48 (s, 3H). MS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O: 263 [M+H].

40 45 Reactivo R-3.5. 4-Metil-N-(quinolin-8-il)benzamida se preparó mediante el uso de cloruro de 4-metilbenzoilo. 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 10,67(s, 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 2,4 (s, 3H). MS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O: 263 [M+H].

50 55 Reactivo R-3.6. 4-Cloro-N-(quinolin-8-il)benzamida se prepara mediante el uso de cloruro de 4-clorobenzoilo. MS (EI) para C₁₆H₁₁ClN₂O: 283 [M+H].

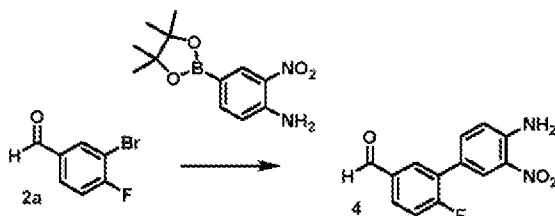
60 65 Reactivo R-3.7. N-(Quinolin-8-il)-4-(trifluorometil)benzamida se prepara mediante el uso de cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo. MS (EI) para C₁₇H₁₁F₃N₂O: 317 [M+H].

70 75 Reactivo R-3.8. 4-Metoxi-N-(quinolin-8-il)benzamida se prepara mediante el uso de cloruro de 4-metoxibenzoilo. MS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O₂: 279 [M+H].

80 85 Reactivo R-3.9. N-(quinolin-8-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida se prepara mediante el uso de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo. MS (EI) para C₁₇H₁₁F₃N₂O₂: 233 [M+H].

90 95 Reactivo R-3.10. 3,5-Dimetoxi-N-(quinolin-8-il)benzamida se prepara mediante el uso de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo. MS (EI) para C₁₈H₁₆N₂O₃: 309 [M+H].

100 105 Reactivo 4.1. 4'-Amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído



110 115 Una mezcla de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (2a) (2,45 g, 12,0 mmol), 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)anilina (3,20 g, 12,0 mmol en una mezcla de 1,4-dioxano (32,5 ml) y una solución de carbonato de potasio (5,0 g, 36,0 mmol) en agua (7,5 ml) se calentó a 98 °C y se agitó hasta que los reactivos se disolvieron, después se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante aproximadamente treinta minutos, seguido de la adición de aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (120 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 98 °C durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (250 ml). El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con agua y después se secó al aire durante treinta minutos. El material crudo resultante se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (300 ml) y tetrahidrofurano (150 ml) y después se añadieron sulfato de sodio anhidro (100 g), Celite (5 g) y gel de sílice (5 g). La solución se dejó envejecer durante doce horas; después se concentró el solvente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con una solución de acetato de etilo al 10 % en hexanos y se secó al aire durante treinta minutos. El crudo resultante se disolvió en tetrahidrofurano caliente (200 ml) y se trató con carbón, se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró el solvente. El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con hexanos y se secó al aire para dar 4'-amino-6-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (4, R-4.1.) (2,68 g, 86 %) como un sólido marrón anaranjado. (TLC acetato de etilo al 30 % en hexanos, R_f: 0,70). 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 10,03 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H). 13C NMR (d₆-DMSO): 191,76, 164,23, 160,84, 145,98, 135,77, 132,24, 127,39, 127,21, 125,36, 120,61, 119,74, 117,54, 117,23. MS (EI) para C₁₃H₉FN₂O₃: 261 [M+H].

Reactivo R-4.2. 4'-amino-5,6-difluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído

Una mezcla de 3-bromo-4,5-difluorobenzaldehído (0,66 g, 3,00 mmol), 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,78 g, 3,00 mmol) y carbonato de potasio (1,24 g, 9,00 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (12,5 ml) y agua (2,5 ml) se purgó con gas nitrógeno y se agitó a 98 °C durante 30 minutos seguido de la adición de XPhos (Diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina) (0,14 g, 0,3 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0) (0,18 g, 0,15 mmol) y se continuó la agitación durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se repartió con acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (5-75 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4'-amino-5,6-difluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (R-4.2.) (0,26 g, 32 %). MS (EI) para C₁₃H₈F₂N₂O₃: 279 [M+H].

Reactivo R-4.3. 4-(4-amino-3-nitrofenil)furan-2-carbaldehído

Una mezcla de 4-bromofuran-2-carbaldehído (0,52 g, 3,00 mmol), 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,78 g, 3,00 mmol) y carbonato de potasio (1,24 g, 9,00 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (12,5 ml) y agua (2,5 ml) se purgó con gas nitrógeno y se agitó a 98 °C durante 30 minutos seguido de la adición de aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,12 g, 0,15 mmol) y se continuó la agitación durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se repartió con acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (5-75 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-(4-amino-3-nitrofenil)furan-2-carbaldehído (R-4.3.) (0,40 g, 58 %). MS (EI) para C₁₁H₈N₂O₄: 233 [M+H].

Reactivo R-5.1. 1,3-Bis(etoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea

Etapa 1. A una suspensión de hemisulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (4,56 g, 16,40 mmol) y bicarbonato de sodio (6,90 g, 82,00 mmol) en una mezcla de agua (30 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (3,30 ml, 34,40 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C en un transcurso de dos horas y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se concentró y el residuo se repartió con acetato de etilo (400 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x 150 ml) y salmuera (2x 250 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 1-etoxicarbonil-2-metil-2-tiopseudourea (2,70 g). El producto crudo resultante se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. A una solución de 1-etoxicarbonil-2-metil-2-tiopseudourea (2,70 g, 16,40 mmol) y trietilamina (4,60 ml, 32,80 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (1,70 ml, 17,40 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se repartió con acetato de etilo (400 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (150 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (2x 150 ml) y salmuera (2x 250 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice en gradiente (hexano:acetato de etilo) para dar 1,3-bis(etoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (R-5.1.) como un aceite (solidifica hasta un sólido blanco al dejarse en reposo) (3,65 g, 95 %). 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 11,13 (s, 1H), 4,10 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,22 (m, 6H). MS (EI) para C₈H₁₄N₂O₄S: 235 [M+H].

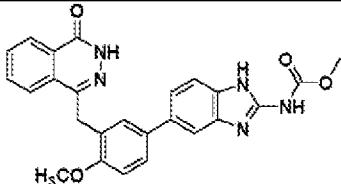
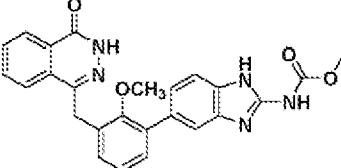
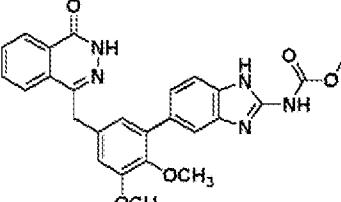
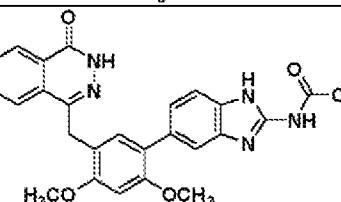
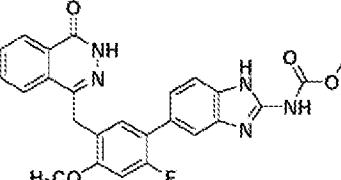
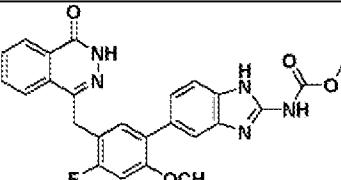
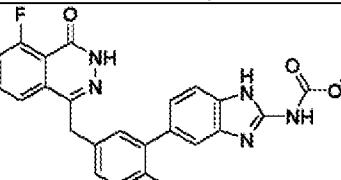
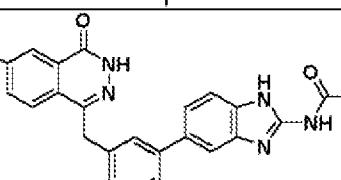
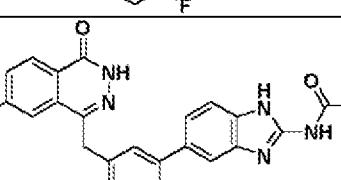
Reactivo R-5.2. 1,3-Bis(metoxietoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea se preparó mediante el uso de cloroformiato de 2-metoxietilo. 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 11,14 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,30 (s, 6H), 2,28 (s, 3H). MS (EI) para C₁₀H₁₈N₂O₆S: 295 [MH].

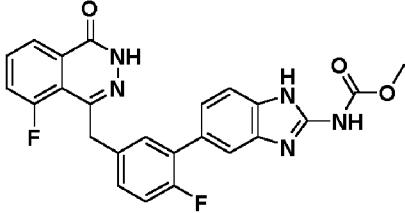
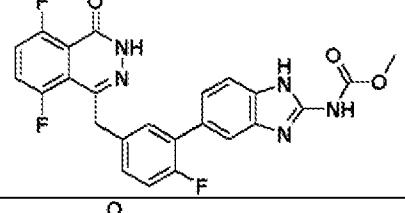
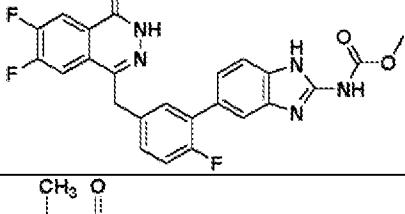
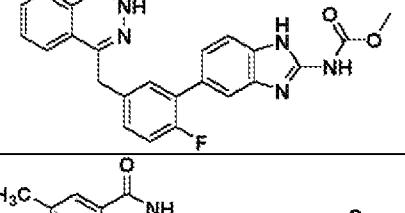
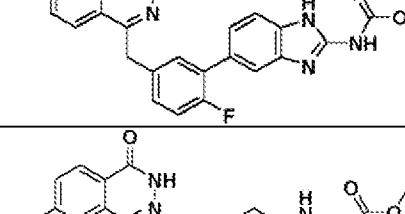
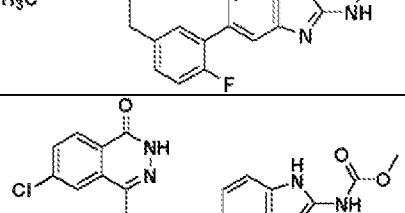
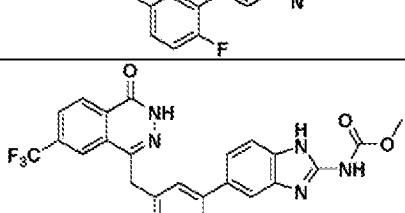
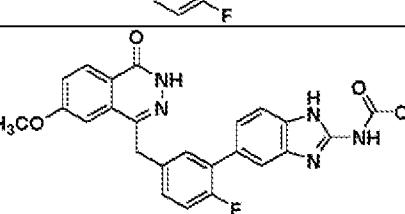
Reactivos R-5.3. El éster metílico del ácido *N,N*-bis[(etilamino)-carbonil]carbamimidotioico se preparó mediante el uso de isocianato de etilo. 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 11,12 (s, 1H), 3,24 (q, 2H), 3,18 (q, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,14 (m, 6H). MS (EI) para C₈H₁₆N₄O₂S: 233 [M+H].

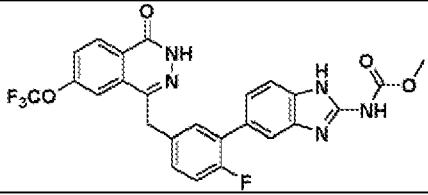
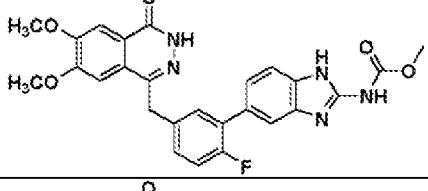
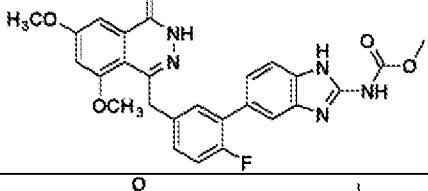
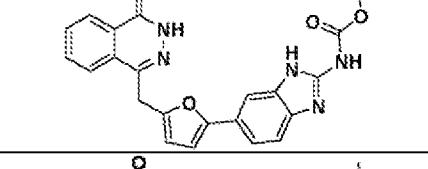
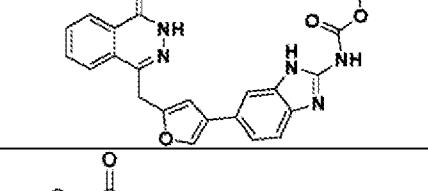
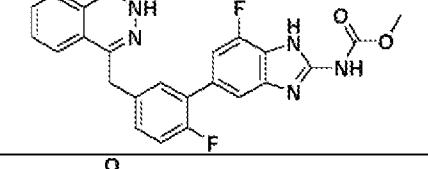
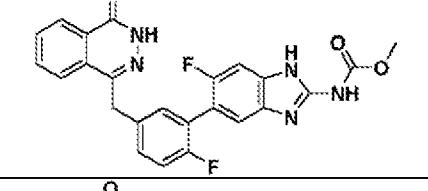
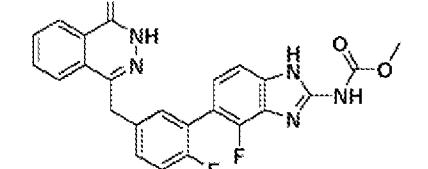
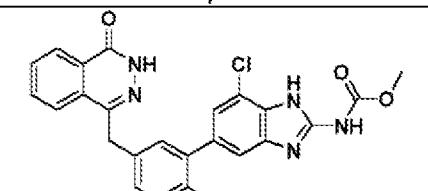
- 5 Reactivo R-5.4. *N,N*-bis(metilsulfonilo)carbamimidotioato de metilo se preparó mediante el uso de cloruro de metanosulfonilo. 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 11,16 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,98 (s, 3H). MS (EI) para C₄H₁₀N₂O₄S: 247 [M+H].
- 10 Reactivo R-5.5. *N,N*-bis[(propil)carbonil]imidotiocarbamato de metilo se preparó mediante el uso de cloruro de butaoilo. 1H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 11,14 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 0,98 (m, 6H). MS [ESI] para C₁₀H₁₈N₂O₂S: 231 [M+H].

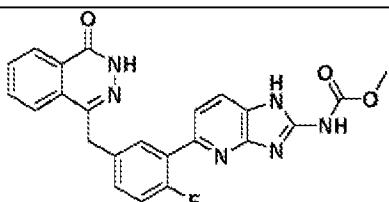
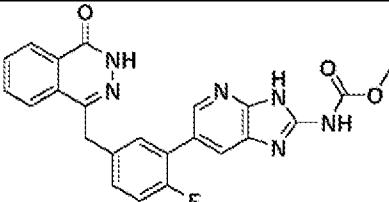
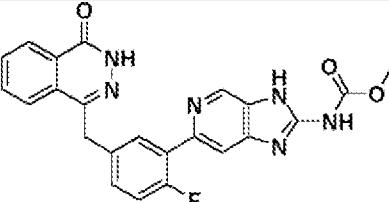
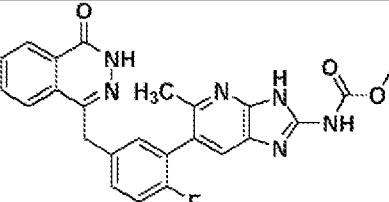
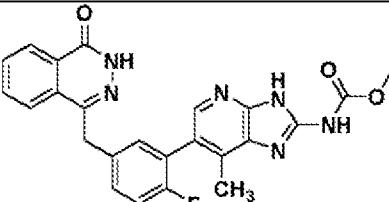
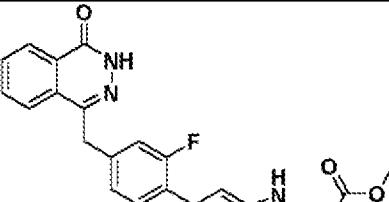
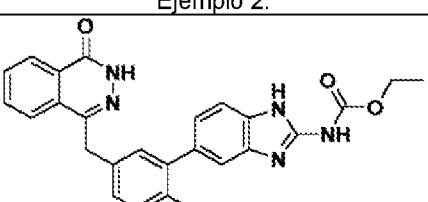
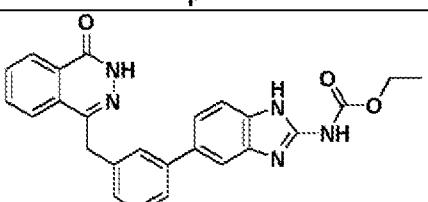
Comp núm.	Estructura	Nombre
15	Ejemplo 1.	
1.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
20		(5-(3-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
25		(5-(2-Cloro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
30		(5-(2-Metil-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
35		(5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
40		(5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
45		(5-(2-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
50		(5-(2-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
55		(5-(2-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
60		(5-(2-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo

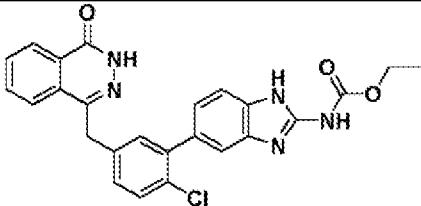
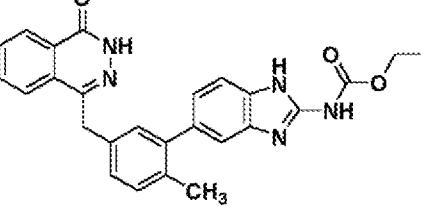
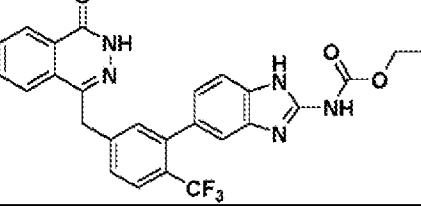
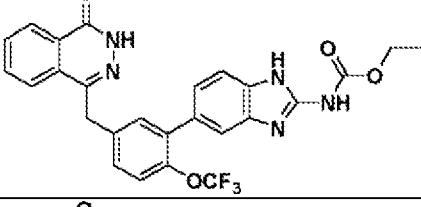
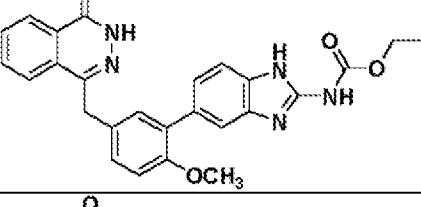
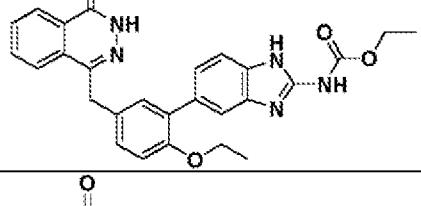
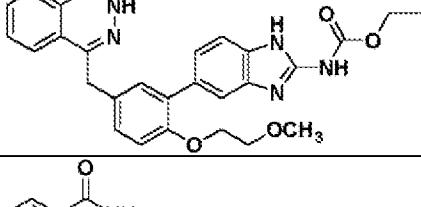
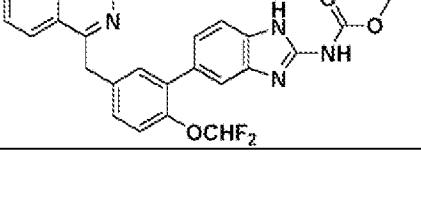
5	8.		(5-(2-Etoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
10	9.		(5-(2-(2-Metoxietoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
15	10.		(5-(2-(Difluorometoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
20	11.		(5-(3-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
25	12.		(5-(4-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
30	13.		(5-(2-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
35	14.		(5-(2,4-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
40	15.		(5-(2,3-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
45	16.		(5-(3-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo

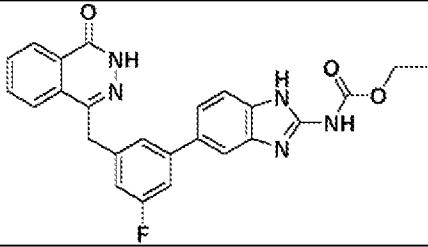
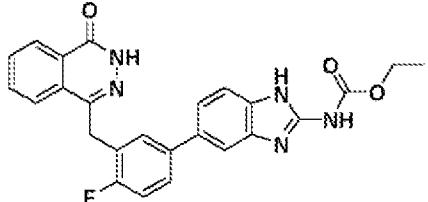
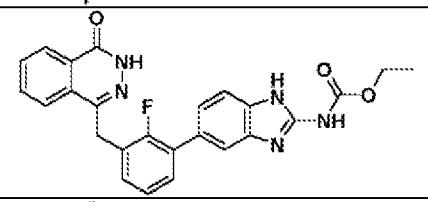
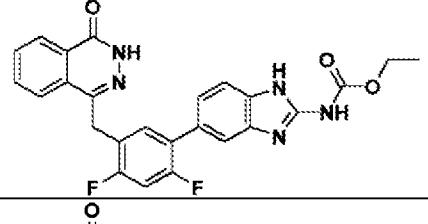
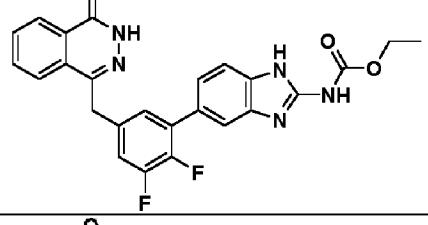
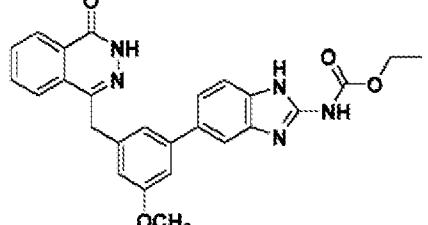
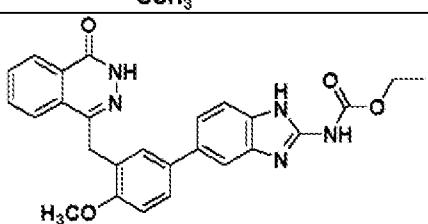
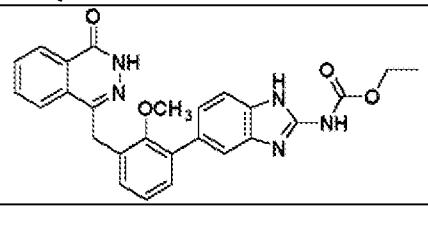
5	17.		(5-(4-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
10	18.		(5-(2-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
15	19.		(5-(2,3-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
20	20.		(5-(2,4-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-777-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
25	21.		(5-(2-Fluoro-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
30	22.		(5-(4-Fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
35	23.		(5-(2-Fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
40	24.		(5-(2-Fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
45	25.		(5-(2-Fluoro-5-((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
50			
55			
60			
65			

5	26.		(5-(2-Fluoro-5-((8-fluoro-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
10	27.		(5-(5-((5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
15	28.		(5-(5-((6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
20	29.		(5-(2-Fluoro-5-((5-metil-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
25	30.		(5-(2-Fluoro-5-((6-metil-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
30	31.		(5-(2-Fluoro-5-((7-metil-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
35	32.		(5-(5-((7-Cloro-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
40	33.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometil)-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
45	34.		(5-(2-Fluoro-5-((7-metoxi-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
50			
55			
60			
65			

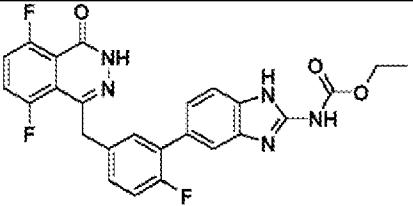
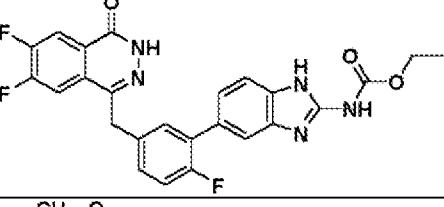
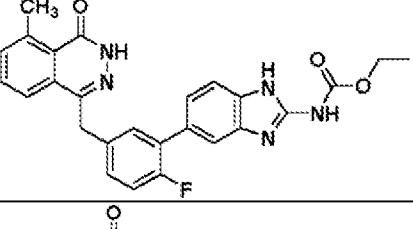
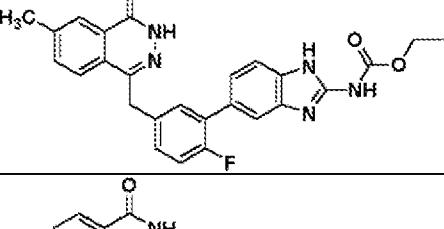
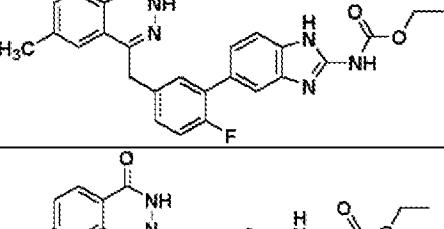
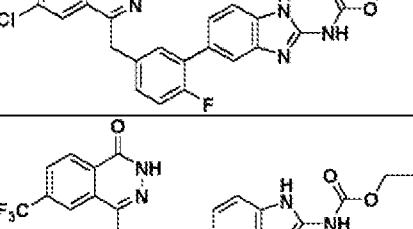
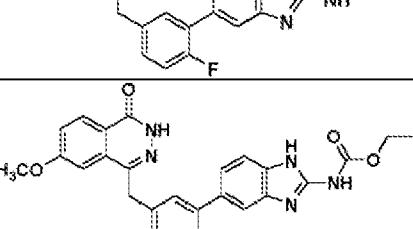
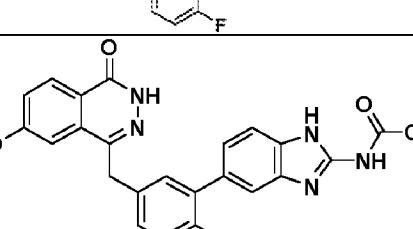
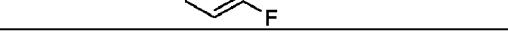
5	35.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
10	36.		(5-(5-((6,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
15	37.		(5-(5-((6,8-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1H-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
20	38.		(6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
25	39.		(6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
30	40.		(7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
35	41.		(6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
40	42.		(4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
45	43.		(7-Cloro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo

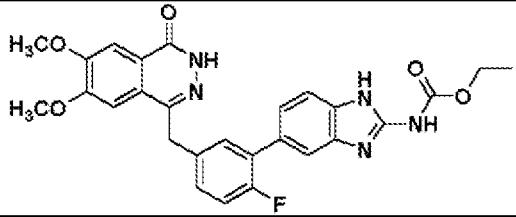
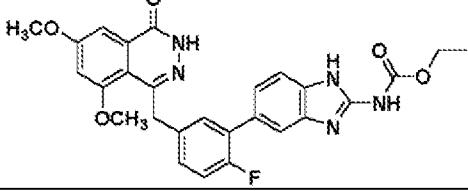
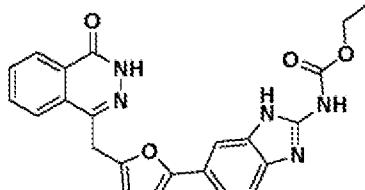
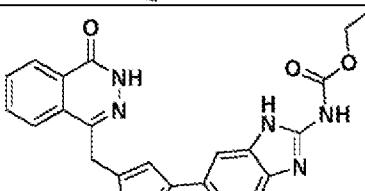
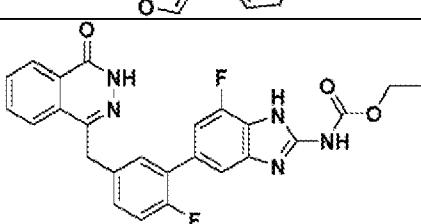
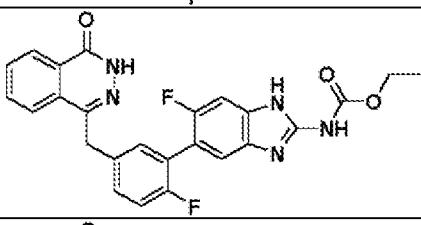
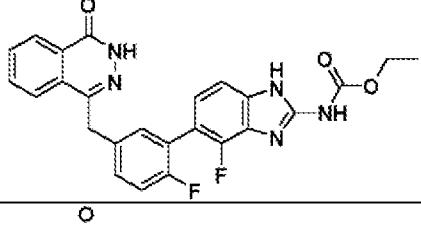
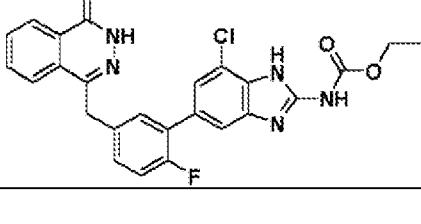
5	44.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo
10	45.		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo
15	46.		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo
20	47.		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-5-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo
25	48.		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-7-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo
30	49.		(6-(2-Fluoro-4-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
35	Ejemplo 2.		
40	1.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
45	2.		(5-(3-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
50			
55			
60			
65			

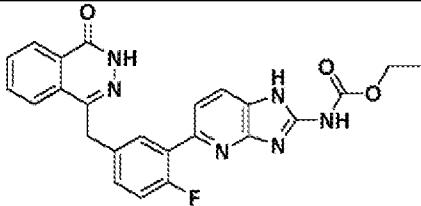
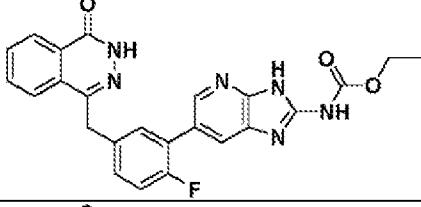
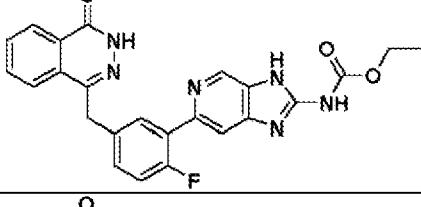
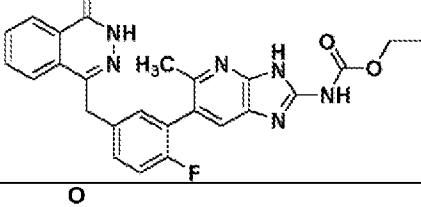
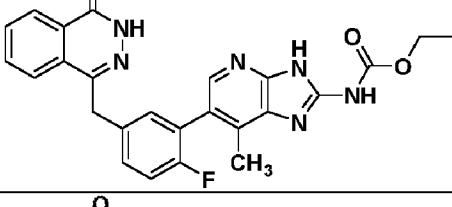
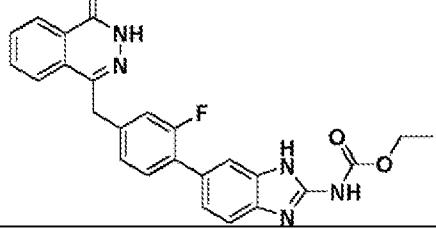
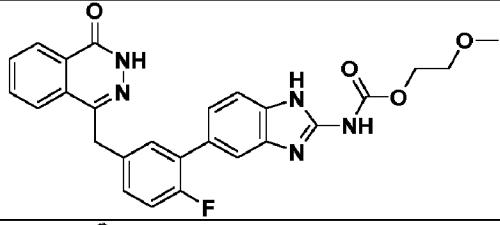
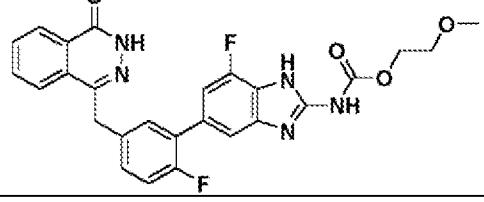
5	3.		(5-(2-Chloro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
10	4.		(5-(2-Methyl-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
15	5.		(5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)-2-(trifluoromethyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
20	6.		(5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)-2-(trifluoromethoxy)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
25	7.		(5-(2-Methoxy-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
30	8.		(5-(2-Ethoxy-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
35	9.		(5-(2-(2-Metoxietoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
40	10.		(5-(2-(Difluorometoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo

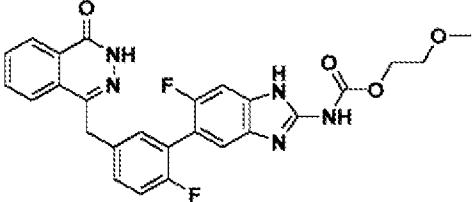
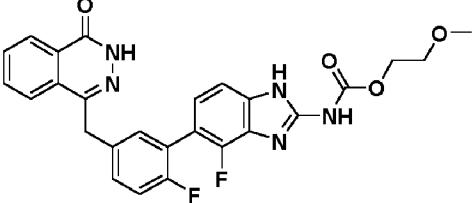
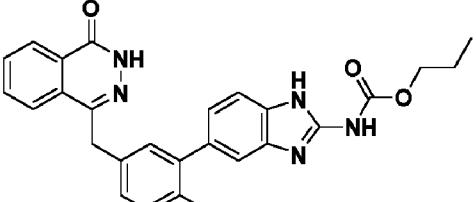
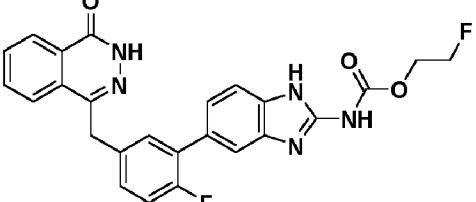
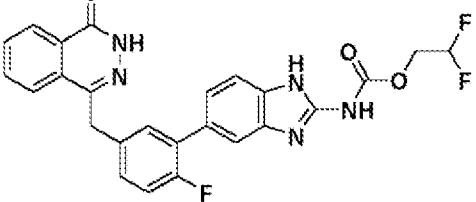
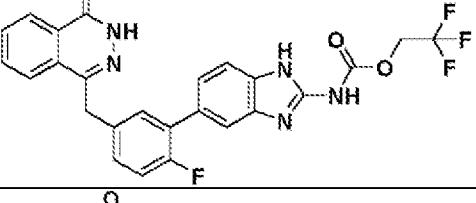
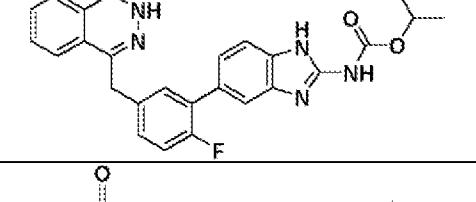
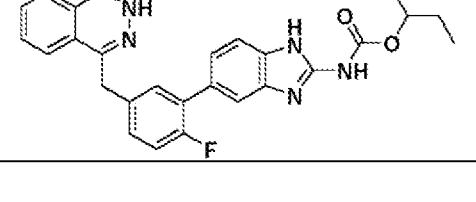
5	11.		(5-(3-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
10	12.		(5-(4-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
15	13.		(5-(2-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
20	14.		(5-(2,4-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
25	15.		(5-(2,3-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
30	16.		(5-(3-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
35	17.		(5-(4-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
40	18.		(5-(2-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo

5	19.		(5-(2,3-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
10	20.		(5-(2,4-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
15	21.		(5-(2-Fluoro-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
20	22.		(5-(4-Fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
25	23.		(5-(2-Fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
30	24.		(5-(2-Fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
35	25.		(5-(2-Fluoro-5-((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
40	26.		(5-(2-Fluoro-5-((8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
45			
50			
55			
60			

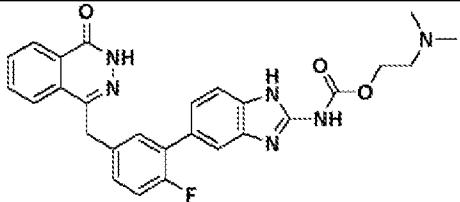
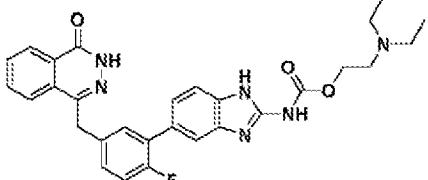
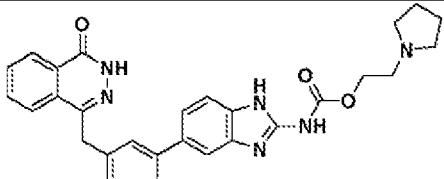
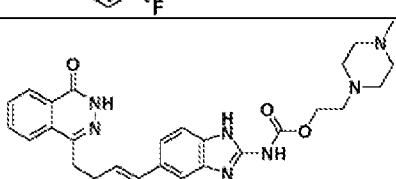
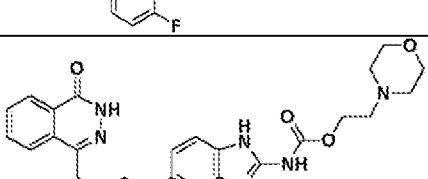
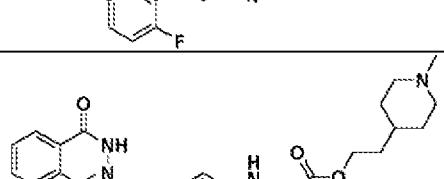
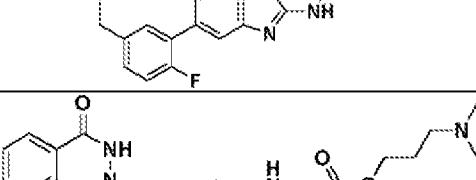
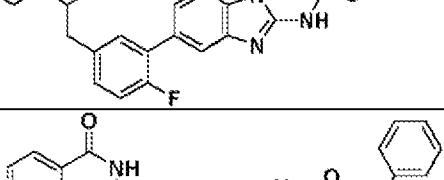
5	27.		(5-(5-((5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
10	28.		(5-(5-((6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
15	29.		(5-(2-Fluoro-5-((5-metil-4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
20	30.		(5-(2-Fluoro-5-((6-metil-4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
25	31.		(5-(2-Fluoro-5-((7-metil-4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
30	32.		(5-(5-((7-Cloro-4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
35	33.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometil)-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
40	34.		(5-(2-Fluoro-5-((7-metoxi-4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
45	35.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
50			
55			
60			
65			

5	36.		(5-(5-((6,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
10	37.		(5-(5-((6,8-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
15	38.		(6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-2-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
20	39.		(6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
25	40.		(7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
30	41.		(6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
35	42.		(4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
40	43.		(7-Cloro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
45			
50			
55			
60			

5	44.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo
10	45.		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo
15	46.		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)carbamato de etilo
20	47.		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo
25	48.		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo
30	49.		(6-(2-Fluoro-4-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
35	Ejemplo 3.		
40	1.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo
45	2.		(7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo
50			
55			
60			
65			

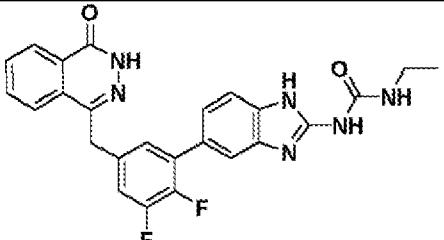
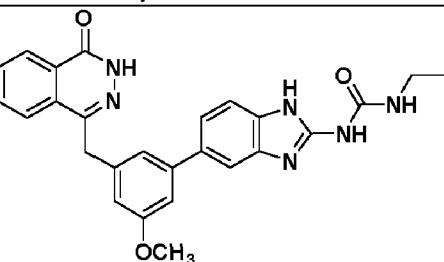
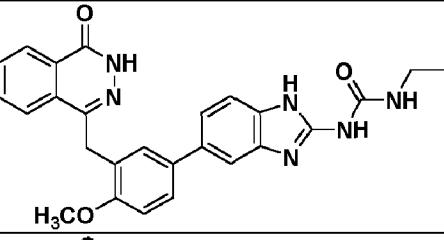
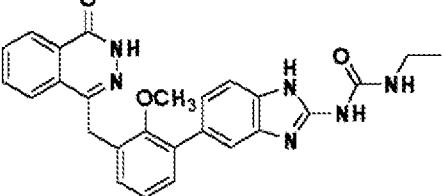
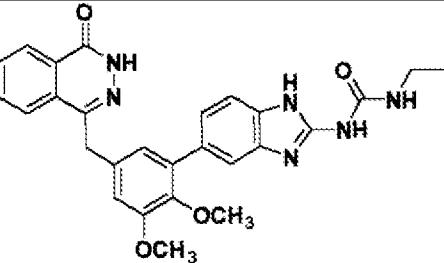
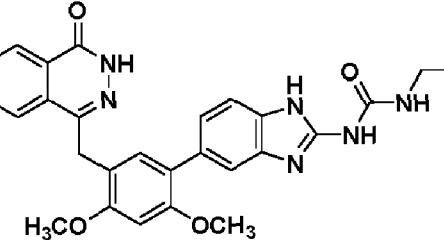
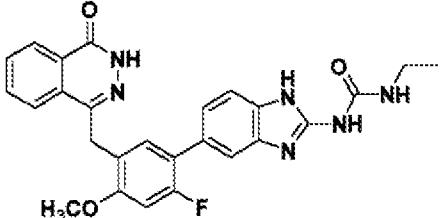
5	3.		(6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)phenyl)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo
10	4.		(4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)phenyl)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo
15	Ejemplo 4.		
20	1.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)phenyl)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de propilo
25	2.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)phenyl)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-fluoroetilo
35	3.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)phenyl)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo
45	4.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)phenyl)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo
55	5.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)phenyl)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de isopropilo
60	6.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)phenyl)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de sec-butilo

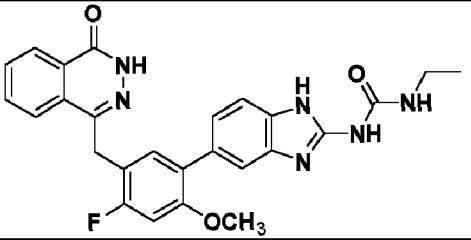
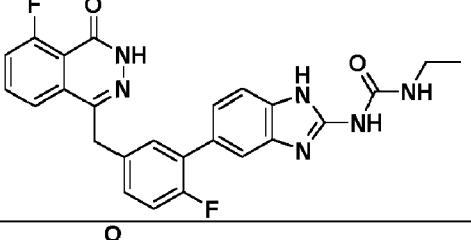
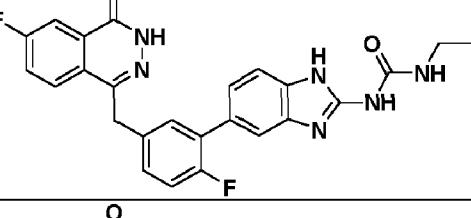
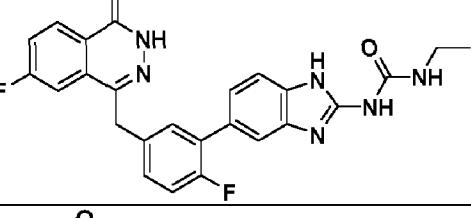
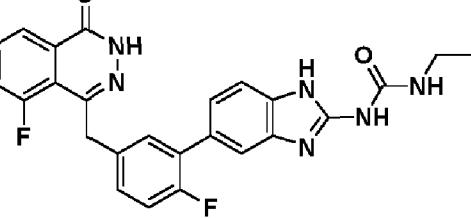
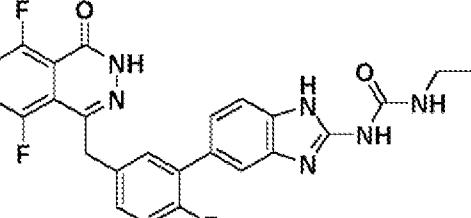
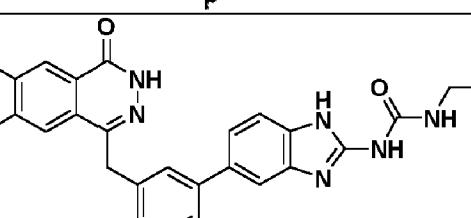
5	7.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclopropilo
10	8.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclobutilo
15	9.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclopentilo
20	10.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclohexilo
25	11.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de oxetan-3-ilo
30	12.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de tetrahdro-2H-piran-4-ilo
35	13.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 1-metilazetidin-3-ilo
40	14.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo
45			
50			
55			
60			

5	15.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1H-benzimidazol-2(3H)-yl carbamate of 2-(dimethylamino)ethyl
10	16.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1H-benzimidazol-2(3H)-yl carbamate of 2-(diethylamino)ethyl
15	17.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1H-benzimidazol-2(3H)-yl carbamate of 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl
20	18.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1H-benzimidazol-2(3H)-yl carbamate of 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl
25	19.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1H-benzimidazol-2(3H)-yl carbamate of 2-(morpholin-4-yl)ethyl
30	20.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1H-benzimidazol-2(3H)-yl carbamate of 2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl
35	21.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1H-benzimidazol-2(3H)-yl carbamate of 3-(dimethylamino)propyl
40	22.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1H-benzimidazol-2(3H)-yl carbamate of phenyl
45			
50			
55			
60			

5	23.		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de bencilo
10	Ejemplo 5.		
15	1.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
20	2.		1-Etil-3-(5-(3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
25	3.		1-(5-(2-Cloro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
30	4.		1-Etil-3-(5-(2-metil-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
35	5.		1-Etil-3-(5-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
40	6.		1-Etil-3-(5-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
45	7.		1-Etil-3-(5-(2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
50			
55			
60			

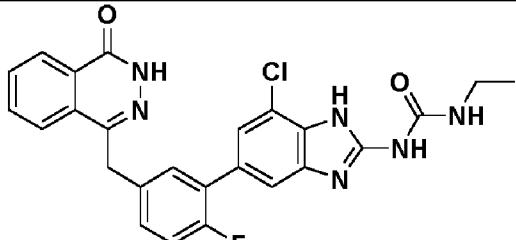
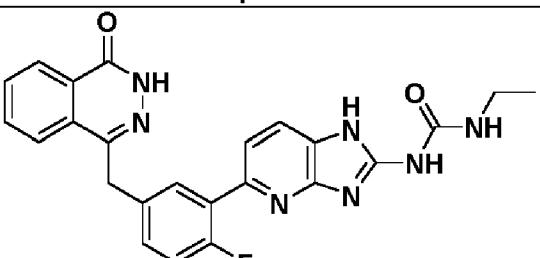
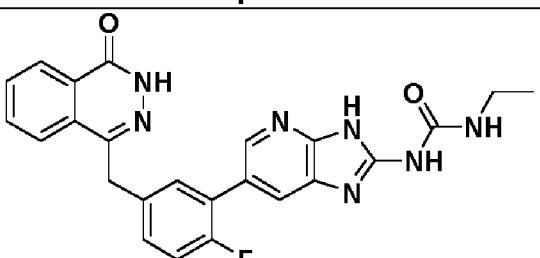
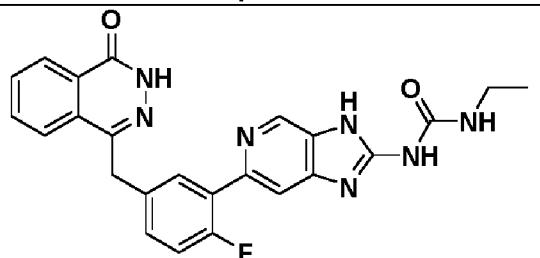
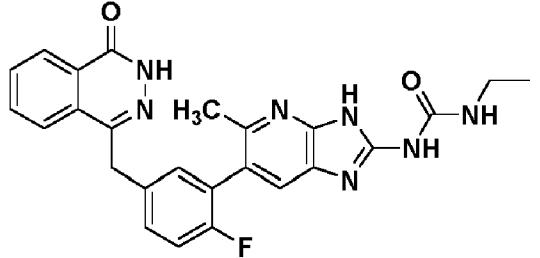
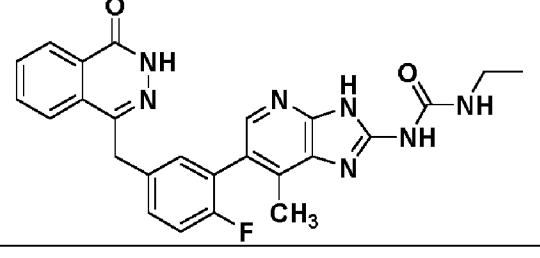
5	8.		1-(5-(2-Etoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
10	9.		1-Etil-3-(5-(2-(2-metoxietoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
15	10.		1-(5-(2-(Difluorometoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
20	11.		1-Etil-3-(5-(3-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
25	12.		1-Etil-3-(5-(4-fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
30	13.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
35	14.		1-(5-(2,4-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea

5	15.		1-(5-(2,3-Difluoro-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
10	16.		1-Etil-3-(5-(3-metoxi-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
15	17.		1-Etil-3-(5-(4-metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
20	18.		1-Etil-3-(5-(2-metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
25	19.		1-(5-(2,3-Dimetoxi-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
30	20.		1-(5-(2,4-Dimetoxi-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
35	21.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-4-metoxi-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea

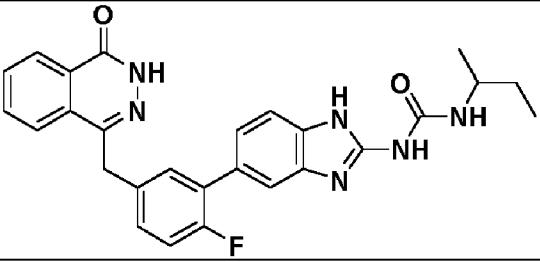
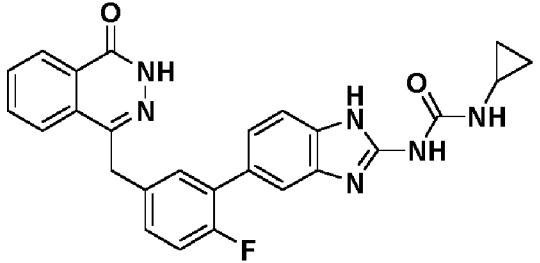
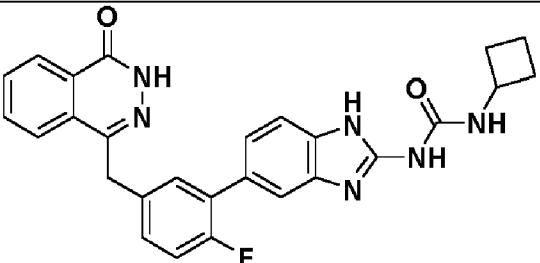
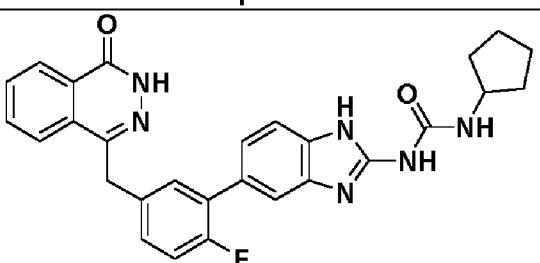
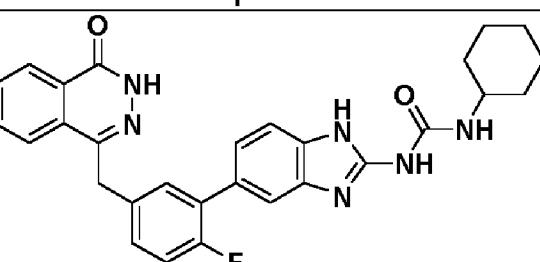
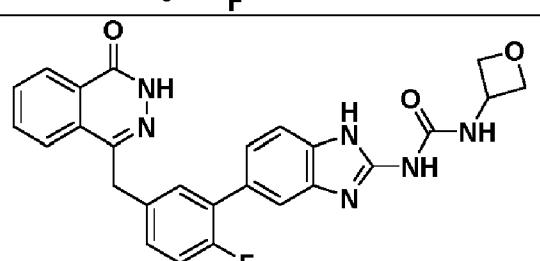
5	22.		1-Etil-3-(5-(4-fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
10	23.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
15	24.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
20	25.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
25	26.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
30	27.		1-(5-((5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
35	28.		1-(5-((6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
40			
45			
50			
55			
60			

5	29.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((5-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
10	30.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
15	31.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((7-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
20	32.		1-(5-(5-((7-Cloro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
25	33.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometil)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
30	34.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
35	35.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea

5	36.		1-(5-(5-((6,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metyl)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
10	37.		1-(5-(5-((6,8-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metyl)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
15	38.		1-Etil-3-(6-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metyl)furan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
20	39.		1-Etil-3-(6-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metyl)furan-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
25	40.		1-Etil-3-(7-fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metyl)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
30	41.		1-Etil-3-(6-fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metyl)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
35	42.		1-Etil-3-(4-fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metyl)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
40			
45			
50			
55			
60			
65			

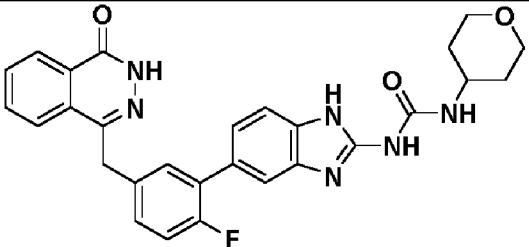
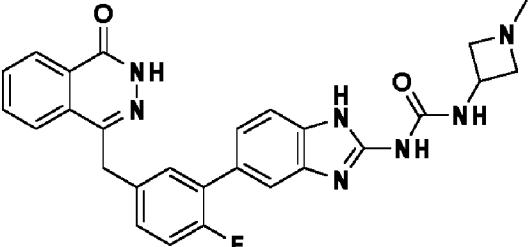
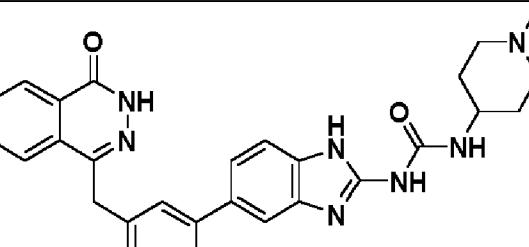
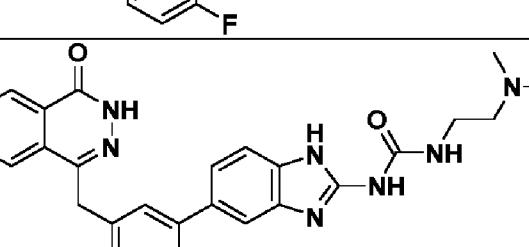
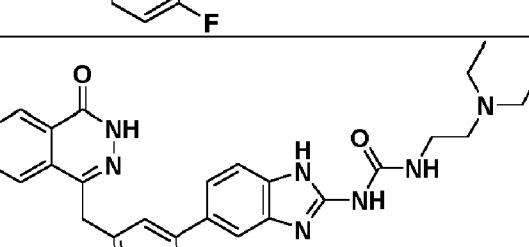
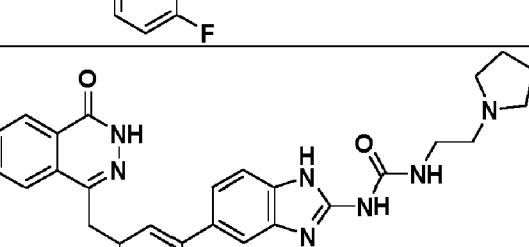
5	43.		1-(7-Cloro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
10	44.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4, 5-b]piridin-2-il)urea
15	45.		1-Etil-3-(6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4, 5-b]piridin-2-il)urea
20	46.		1-Etil-3-(6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4, 5-c]piridin-2-il)urea
25	47.		1-Etil-3-(6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-5-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4, 5-b]piridin-2-il)urea
30	48.		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-4,5-dihidrofuro[2,3-d]piridazin-7-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
35			
40			
45			
50			
55			
60			

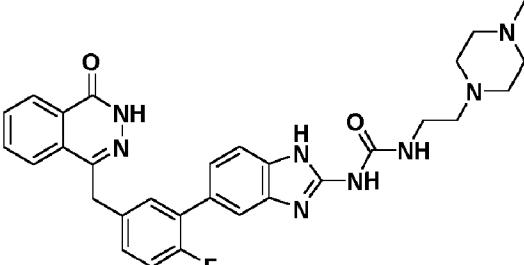
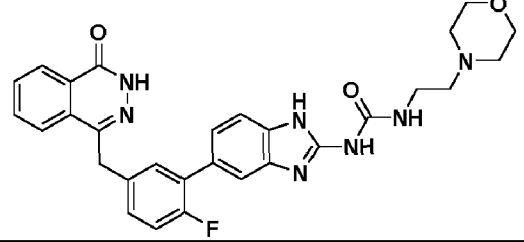
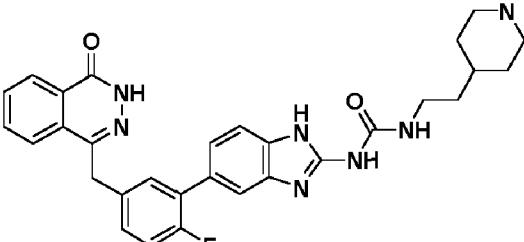
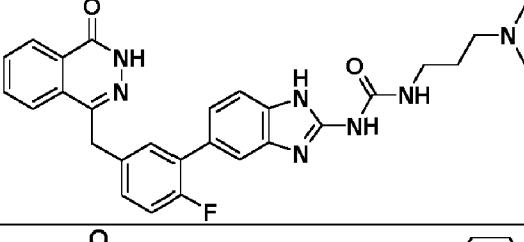
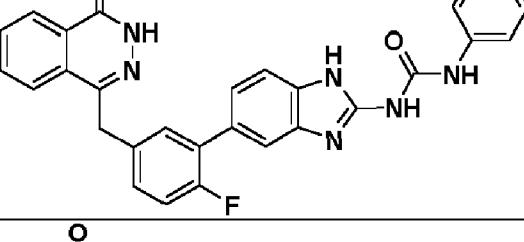
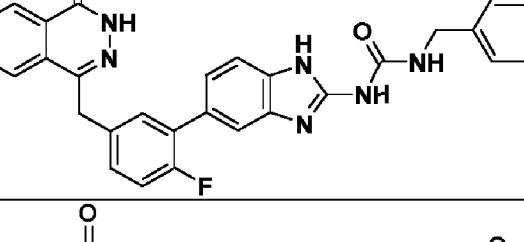
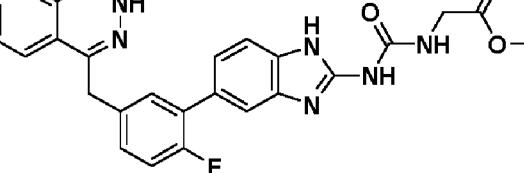
5	<p>49.</p>	<p>1-Etil-3-(6-(2-fluoro-4-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)urea</p>
10		
15	Ejemplo 6.	
20	<p>1.</p>	<p>1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-propilurea</p>
25	<p>2.</p>	<p>1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2-fluoroethyl)urea</p>
30		
35	<p>3.</p>	<p>1-(2,2-Difluoroethyl)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea</p>
40		
45	<p>4.</p>	<p>1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)urea</p>
50		
55	<p>5.</p>	<p>1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-isopropilurea</p>
60		

5	6.		1-(sec-Butyl)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
10	7.		1-Ciclopropil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
15	8.		1-Ciclobutil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
20	9.		1-Ciclopentil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
25	10.		1-Ciclohexil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
30	11.		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(oxetan-3-il)urea

60

65

5	12.		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i> l)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4- <i>i</i>)urea
10	13.		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i> l)-3-(1-methylazetidin-3- <i>i</i>)urea
15	14.		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i> l)-3-(1-methylpiperidin-4- <i>i</i>)urea
20	15.		1-(2-(Dimethylamino)ethyl)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i> l)-3-(1-methylpiperidin-4- <i>i</i>)urea
25	16.		1-(2-(Diethylamino)ethyl)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i> l)-3-(1-methylpiperidin-4- <i>i</i>)urea
30	17.		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i> l)-3-(2-(methylsulfonyl)ethyl)urea
35			
40			
45			
50			
55			
60			

5	18.		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-yl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)urea
10	19.		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-yl)-3-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)urea
15	20.		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-yl)-3-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)urea
20	21.		1-(3-(Dimethylamino)propyl)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-yl)urea
25	22.		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-yl)-3-phenylurea
30	23.		1-Benyl-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-yl)urea
35	24.		((5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1-yl)methyl)phenyl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-yl)carbamoyl)glicinato de metilo
40			
45			
50			
55			
60			
65			

5	<p>25.</p>	<p>3-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)methyl)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)-1,1-dimetilurea</p>
10	<p>26.</p>	<p>1,1-Dietil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)methyl)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)urea</p>
Ejemplo 7.		
25	<p>1.</p>	<p>N-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)methyl)fenil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il) metanosulfonamida</p>
Ejemplo 8.		
35	<p>1.</p>	<p>N-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)methyl)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)butiramida</p>

Ejemplo 9

45 Inhibición de la actividad enzimática de PARP 1: Determinación de los valores de IC50 para compuestos seleccionados

50 La concentración inhibidora semimáxima (IC50) con respecto a la inhibición de PARP1 se determinó para cada compuesto de prueba mediante el uso del kit de ensayo de PARP HT Universal de Trevigen, de acuerdo con el protocolo del fabricante (Cat# 4677-096-K, Gaithersburg, MD). Este ensayo mide la incorporación de poli(ADP-ribosa) biotinilada en proteínas histonas en un formato de pocillos en tira de 96 pocillos. Este ensayo es ideal para la determinación de los valores de IC50 de inhibidores de PARP conocidos o sospechados. Brevemente, se prepararon soluciones madre de cada compuesto de prueba en DMSO. Los pocillos de las tiras de histonas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con 50 μ l/pocillo de tampón de PARP 1X para rehidratar las histonas. Se añadieron diluciones seriadas de cualquiera de los compuestos de prueba a los pocillos adecuados. Después se añadió enzima PARP diluida (0,5 unidades/pocillo) a los pocillos que contenían los compuestos y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Subsecuentemente, se distribuyeron en cada pocillo 25 μ l de cóctel PARP 1X, que contenía ADN activado. También se analizaron tres tipos de pocillos de control: i. Se preparó un control negativo sin PARP para determinar la absorbancia de fondo. ii. Un control de actividad para el estudio de inhibidores de PARP: 0,5 unidades/pocillo de PARP-HSA sin inhibidores. Estos pocillos proporcionaron el punto de referencia del 100 % de actividad. iii. Y una curva estándar de PARP: Se prepararon diluciones seriadas del estándar PARP-HAS en microtubos fríos con tampón de PARP 1X de manera que la actividad total sea 1 unidad/25 μ l, 0,5 unidades/25 μ l, 0,25 unidades/25 μ l, 0,1 unidades/25 μ l, 0,05 unidades/25 μ l, 0,025 unidades/25 μ l y 0,01 unidades/25 μ l. Se añadieron 25 μ l de cada estándar a pocillos por triplicado. Después de una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, los pocillos de la tira se lavaron dos veces con PBS 1X + Triton X-100 al 0,1 % y dos veces con PBS 1X.

Para la detección de la actividad, se añadieron 50 µl por pocillo de Strep-HRP diluido y después se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Subsecuentemente, se añadieron 50 µl por pocillo de sustrato colorimétrico TACS-SapphireTM precalentado seguido de una incubación de 15 minutos, en la oscuridad, a temperatura ambiente. Después las reacciones se detuvieron mediante la adición de 50 µl por pocillo de HCl 0,2 M o ácido fosfórico al 5 % y se leyó la absorbancia a 450 nm.

Los valores de IC50 se determinaron mediante la realización de un análisis de regresión no lineal por ajuste de las velocidades y el logaritmo de las concentraciones de inhibidor a una respuesta de dosis sigmoidal con un modelo de pendiente variable mediante el uso del programa informático GraphPad Prism 6.0.

Inhibición de la actividad enzimática de PARP 2: Determinación de los valores de IC50 para compuestos seleccionados

La concentración inhibidora semimáxima (IC50) con respecto a la inhibición de PARP2 se determinó para cada compuesto de prueba mediante el uso del kit de ensayo de PARP2 de BPS Bioscience, de acuerdo con el protocolo del fabricante (Cat# 80552, San Diego, CA). Este ensayo mide la incorporación de poli(ADP-ribosa) biotinilada en proteínas histonas en un formato de pocillos en tira de 96 pocillos. Este ensayo es ideal para la determinación de los valores de IC50 de inhibidores de PARP conocidos o sospechados. Brevemente, se prepararon soluciones madre de cada compuesto de prueba en DMSO. Los pocillos de las tiras de histonas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con 50 µl/pocillo de tampón de PARP 1X para rehidratar las histonas. Se añadieron diluciones seriadas de cualquiera de los compuestos de prueba a los pocillos adecuados. Después se añadió enzima PARP diluida (0,5 unidades/pocillo) a los pocillos que contenían los compuestos y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Subsecuentemente, se distribuyeron en cada pocillo 25 µl de cóctel PARP 1X, que contenía ADN activado. También se analizaron tres tipos de pocillos de control; i. Se preparó un control negativo sin PARP para determinar la absorbancia de fondo. ii. Un control de actividad para el estudio de inhibidores de PARP: 0,5 unidades/pocillo de PARP-HSA sin inhibidores. Estos pocillos proporcionaron el punto de referencia del 100 % de actividad. iii. Y una curva estándar de PARP: Se prepararon diluciones seriadas del estándar PARP-HAS en microtubos fríos con tampón de PARP 1X de manera que la actividad total sea 1 unidad/25 µl, 0,5 unidades/25 µl, 0,25 unidades/25 µl, 0,1 unidades/25 µl, 0,05 unidades/25 µl, 0,025 unidades/25 µl y 0,01 unidades/25 µl. Se añadieron 25 µl de cada estándar a pocillos por triplicado. Después de una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, los pocillos de la tira se lavaron dos veces con PBS 1X + Triton X-100 al 0,1 % y dos veces con PBS 1X. Para la detección de la actividad, se añadieron 50 µl por pocillo de Strep-HRP diluido y después se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Subsecuentemente, se añadieron 50 µl por pocillo de sustrato colorimétrico TACS-SapphireTM precalentado seguido de una incubación de 15 minutos, en la oscuridad, a temperatura ambiente. Después las reacciones se detuvieron mediante la adición de 50 µl por pocillo de HCl 0,2 M o ácido fosfórico al 5 % y se leyó la absorbancia a 450 nm.

Los valores de IC50 se determinaron mediante la realización de un análisis de regresión no lineal por ajuste de las velocidades y el logaritmo de las concentraciones de inhibidor a una respuesta de dosis sigmoidal con un modelo de pendiente variable mediante el uso del programa informático GraphPad Prism 6.0. Inhibición de PARP2 por Ej. 1,1 es 0,05 nM.

Ensayo de formación de complejos de captura de PARP-ADN.

Recientemente se ha propuesto la captura de PARP en el ADN dañado como un mecanismo que explica la citotoxicidad de muchos inhibidores de PARP. Mediante el uso de un ensayo de transferencia Western celular para medir la captura de PARP en el ADN dañado, examinamos el PARP1 unido a la cromatina. Para preparar la fracción subcelular unida a la cromatina, se expusieron células semiconfluentes de cáncer de mama humano MDA-MB-436 con 10 ml de medio en una placa de 10 cm a varias concentraciones de los fármacos durante 4 horas. Después, las células se recogieron y fraccionaron mediante el uso de un kit de fraccionamiento de proteínas subcelulares de Thermo Scientific (78840) siguiendo las instrucciones del fabricante. La inmunotransferencia se llevó a cabo mediante el uso de procedimientos estándar. La histona H3 se usó como marcador positivo para las fracciones unidas a la cromatina y como control de carga. Se usó topoisomerasa 1 como marcador positivo para fracciones nucleares solubles y como control de carga. El anticuerpo polyclonal de conejo anti-PARP1 (#9542) se adquirió de Cell signaling technology. El anticuerpo polyclonal de conejo anti-histona H3 (#4499) era de Cell signaling technology. El anticuerpo monoclonal de ratón anti-topoisomerasa I [23B11] se adquirió de Abcam. Los anticuerpos secundarios eran anticuerpos conjugados con peroxidasa de rábano picante (HRP) contra inmunoglobulina G de conejo (IgG; GE Healthcare).

Ensayo de polimerización de la tubulina

El kit de ensayo de polimerización de la tubulina para cribado de alto rendimiento (Cytoskeleton, Cat. # BK011P) es un procedimiento económico en una sola etapa para determinar los efectos de fármacos o proteínas en la polimerización de la tubulina. A la polimerización le sigue una intensificación de la fluorescencia debido a la incorporación de un indicador fluorescente en los microtúbulos a medida que se produce la polimerización. El ensayo estándar de tubulina genera una curva de polimerización que representa las tres fases de la formación de

5 microtúbulos, específicamente, nucleación, crecimiento y equilibrio en estado estacionario. Los compuestos que interactúan con la tubulina frecuentemente alterarán una o más de las fases características de la polimerización. Por ejemplo, el fármaco antimimitótico paclitaxel elimina la fase de nucleación y aumenta la Vmáx de la fase de crecimiento. De manera similar, el fármaco desestabilizador de los microtúbulos, vinblastina (también antimimitótico) causa una disminución de la Vmáx y una reducción de la masa polimérica final. Por lo tanto, una aplicación de este ensayo es la identificación de nuevos antimimitóticos.

10 Los efectos directos de los compuestos de prueba sobre la polimerización de la tubulina se investigaron mediante el uso del kit de ensayo de polimerización de la tubulina mencionado anteriormente (Cytoskeleton, Cat. # BK011P), como lo indica el protocolo del fabricante. Brevemente, se incubó tubulina de cerebro bovino (400 µg/muestra) en presencia de tratamiento con DMSO al 0,5 % (control) o concentraciones crecientes de cada uno de los compuestos de prueba en tampón PEM [PIPES 80 mm, EGTA 1 mm, MgCh 1 mm (pH 6,8)] que contenía GTP 1,0 mm (G-PEM) y 15 % de glicerol, a 37 C. Todas las muestras (pocillos) contenían 15 % de glicerol. El grado de polimerización a lo largo del tiempo se midió en un espectrofotómetro (lector de placas Bitek synergy HT) a 350 nm. Todos los puntos de tiempo se representaron gráficamente y se analizaron mediante el uso del programa informático GraphPad Prism 6.0.

15 Los valores de IC50 se determinaron mediante la realización de un análisis de regresión no lineal por ajuste de las velocidades y el logaritmo de las concentraciones de inhibidor a una respuesta de dosis sigmoidal con un modelo de pendiente variable mediante el uso del programa informático GraphPad Prism 6.0.

20 Ensayo de viabilidad celular en líneas celulares de tumores sólidos.

25 Se adquirieron líneas celulares de cáncer humano (pulmón, ovario, de mama de páncreas y mesotelioma) de la ATCC. Las líneas celulares se cultivaron en RPMI 1640 (Life Technologies, Carlsbad, CA) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 % y antibióticos. Se sembraron 2000 células en una placa costar de 96 pocillos un día antes del tratamiento con los compuestos de prueba, Olaparib (Selleck Chemicals), mesilato de imatinib (Selleck Chemicals) o ponatinib a diferentes concentraciones durante 72 horas, con vehículo (DMSO) como controles. Al final del tratamiento, se determinó la proliferación celular mediante un sistema de monitorización de trifosfato de adenosina intracelular (Cell-Titer Glo-Promega). Las líneas celulares evaluadas incluyeron células A549 = adenocarcinoma de pulmón humano; células OVCAR-8 = adenocarcinoma de ovario humano; células MDA-MB-436 = línea celular de adenocarcinoma de mama humano con mutación de BRCA1.

30 35 La actividad inhibidora se evaluó mediante la comparación de los datos de los tratados con los de control mediante el uso del programa informático GraphPad Prism 6.0. La dosis que inhibe el 50 % (IC50) de la viabilidad celular se calculó mediante el uso de una curva de regresión no lineal. Los resultados muestran el valor medio de IC50 de tres experimentos diferentes.

40 Los datos obtenidos de estos ensayos para los compuestos de la invención se proporcionan en la Figura 1A-Figura 1O.

45

50

55

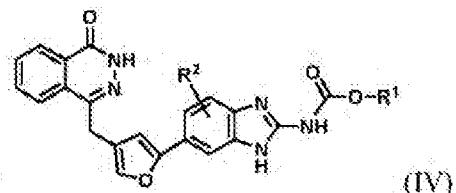
60

65

REIVINDICACIONES

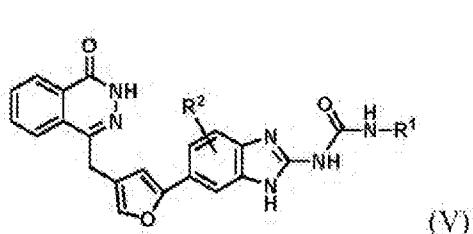
1. Un compuesto, o una sal, o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura de acuerdo con

5



10

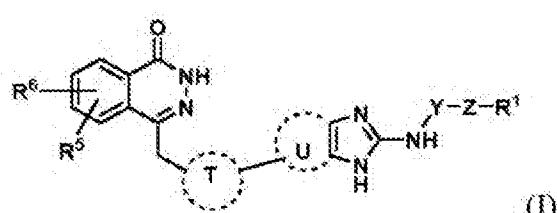
15



20

25

fórmula (I):

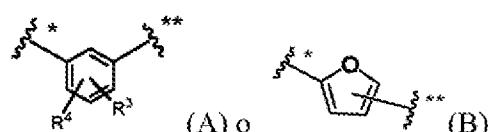


30

35

en donde T tiene una estructura que es

40



45

en donde



50

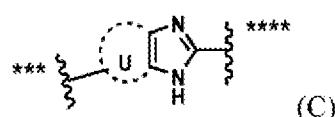
representa un enlace covalente al grupo metileno en la fórmula (I) y



55

representa un enlace covalente al anillo U en la fórmula (I)
en donde la fórmula (C)

60



en donde

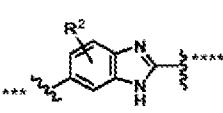
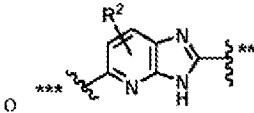
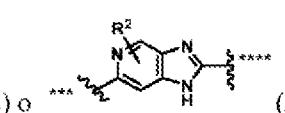
65



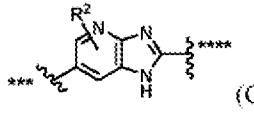
5 representa un enlace covalente al anillo T en la fórmula (I) y



10 representa un enlace covalente a $-\text{NH}-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^1$ en la fórmula (I), tiene una estructura que es

15  (D) o  (E) o  (F)

en donde Y es C(O) o S(O)₂;

20 

25 Z es $-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-$ o $-\text{N}(\text{CH}_2\text{R}^7)-$ en donde R^7 es hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

R¹ es alquilo C₂ o C₁ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ no sustituido o hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o heteroalquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido o arilaquito sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

30 R² es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

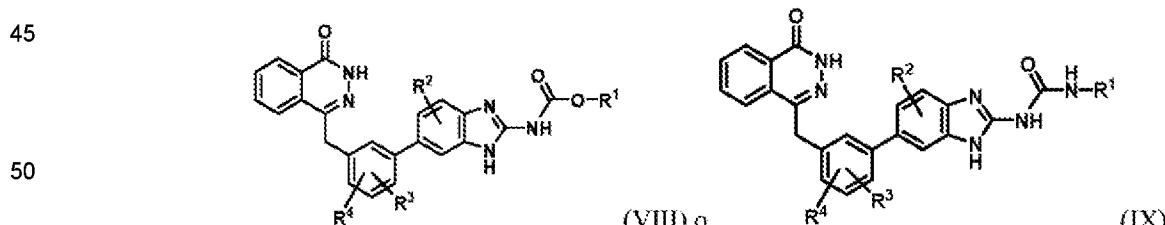
R³ es halógeno o hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

35 R⁴ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

R⁵ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido y

40 R⁶ es hidrógeno o halógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura que es



en donde

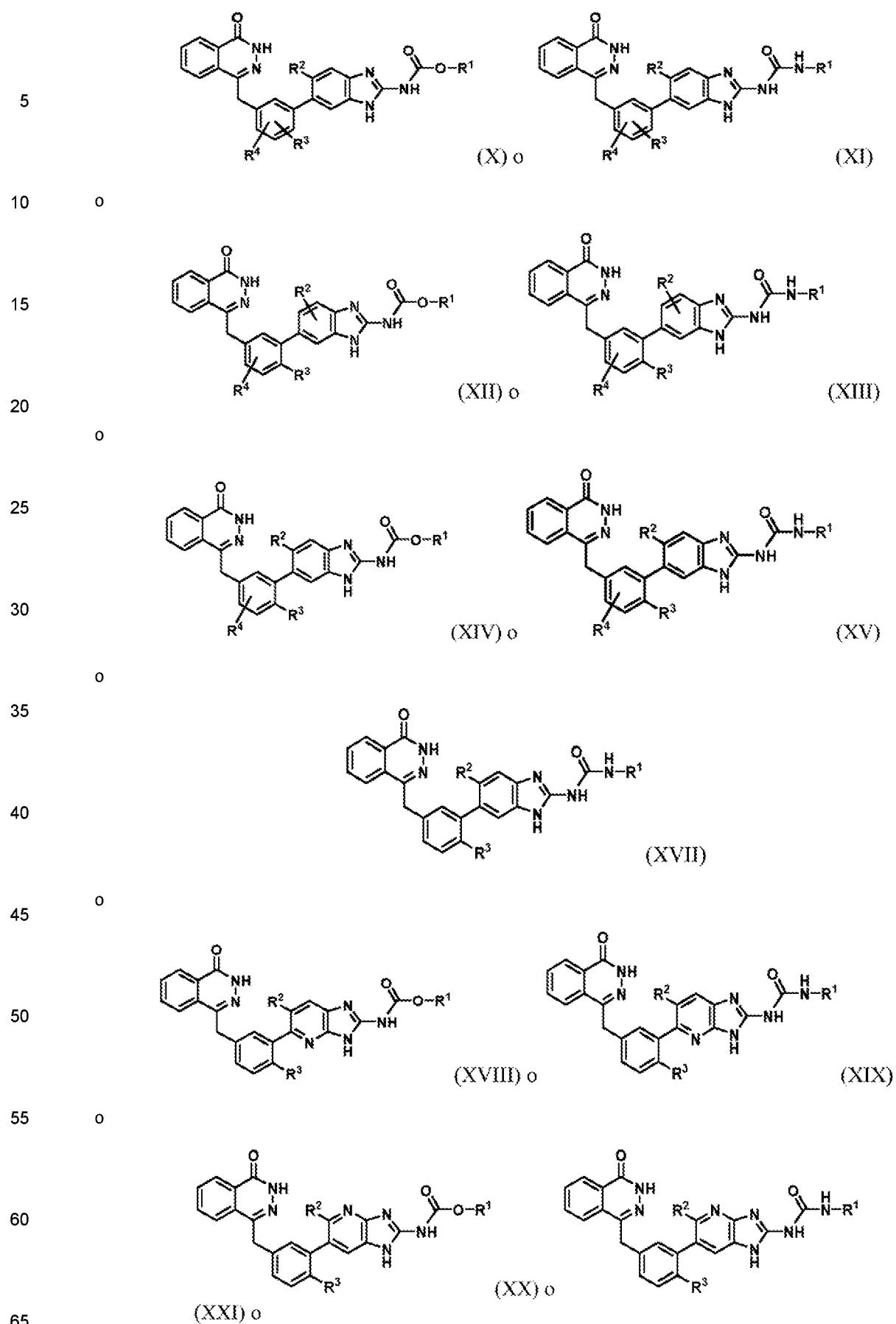
55 R² es hidrógeno o F o Cl o alquilo C₁ o C₂ o C₃ no sustituido;

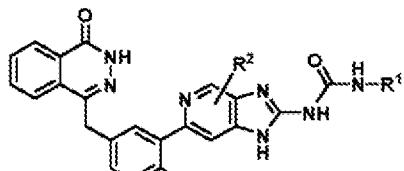
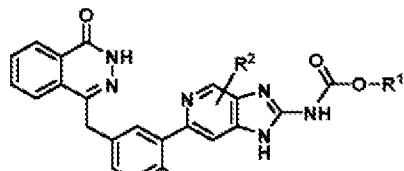
R³ es hidrógeno o F o Cl o C₁ o C₂ o C₃ no sustituido o alquilo o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ sustituido o no sustituido;

y

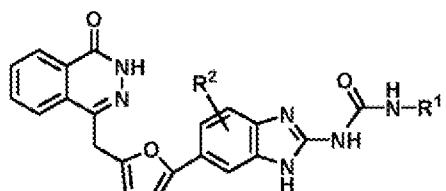
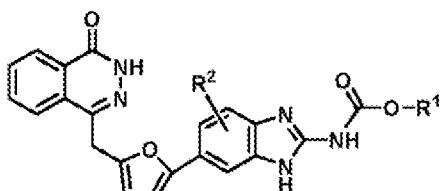
R⁴ es hidrógeno o F o Cl o C₁ o C₂ o C₃ no sustituido o alquilo o alcoxi C₁ o C₂ o C₃ sustituido o no sustituido.

60 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura que es

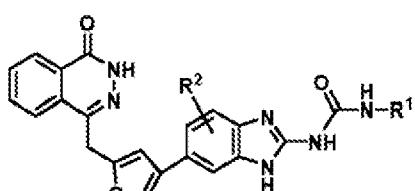
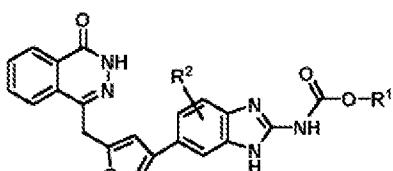




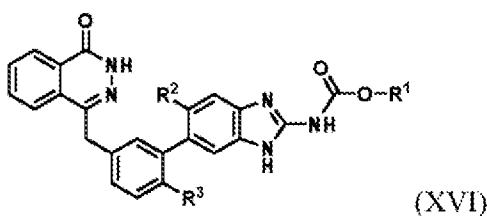
o



o



- 30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, que tiene una estructura que es



- 45 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en donde

- 50 R² es H y R³ es H; o
 R² es F y R³ es H; o
 R² es H y R³ es F; o
 R² es F y R³ es F; o
 R² es H y R³ es Cl; o
 R² es F y R³ es Cl; o
 R² es H y R³ es -OCH₃; o
 R² es H y R³ es -OCHF₂; o
 R² es H y R³ es -OCF₃; o
 R² es H y R³ es -CH₃; o
 R² es H y R³ es -OCH₂CH₃; o
 R² es H y R³ es -CF₃.

- 60 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en donde R¹ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o heteroalquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆ o C₇ o C₈ o C₉ o C₁₀ sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido o arilalquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

- 65 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en donde R¹ es metilo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en donde R¹ es etilo.

5 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en donde R¹ es -(CH₂)_mOR^{1a}, en donde R^{1a} es alquilo C₁ o C₂ o C₃ sustituido o no sustituido, y m es 2 o 3.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en donde R¹ es -(CH₂)₂OCH₃.

10 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en donde R¹ es propilo o -CH₂CH₂F o -CH₂CHF₂ o -CH₂CF₃ o -CH(CH₃)₂ o -CH(CH₃)(CH₂CH₃) o ciclopropilo o ciclobutilo o ciclopentilo o ciclohexilo u oxetanilo o tetrahidropiranilo o azetidinilo o metilazetidinilo o piperidinilo o metilpiperidinilo o fenilo o bencilo o -(CH₂)_nNR^{1b}R^{1c}, en donde R^{1b} es hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ sustituido o no sustituido y R^{1c} es hidrógeno o alquilo C₁ o C₂ o C₃ sustituido o no sustituido y m es 1 o 2 o 3, con la condición de que R^{1b} y R^{1c} se puedan unir opcionalmente para formar un anillo de 4-7 miembros.

20 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en donde

R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H y R³ es H; o
R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H y R³ es F; o

25 R¹ es metilo, R² es F y R³ es F; o
R¹ es etilo, R² es F y R³ es F; o

R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es F y R³ es F; o

R¹ es metilo; R² es H; y R³ es -CH₃; o

R¹ es etilo; R² es H; y R³ es -CH₃; o

R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H; y R³ es -CH₃; o

30 R¹ es metilo; R² es H; y R³ es -OCH₃; o
R¹ es etilo; R² es H; y R³ es -OCH₃; o

R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H; y R³ es -OCH₃; o

R¹ es metilo; R² es H; y R³ es -OCHF₂; o

R¹ es etilo; R² es H; y R³ es -OCHF₂; o

35 R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H; y R³ es -OCHF₂; o
R¹ es metilo; R² es H; y R³ es -OCH₂CH₃; o

R¹ es etilo; R² es H; y R³ es -OCH₂CH₃; o

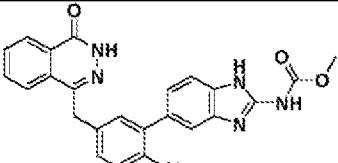
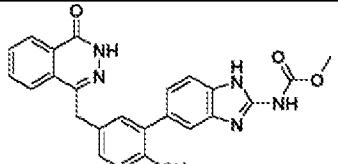
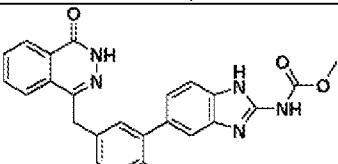
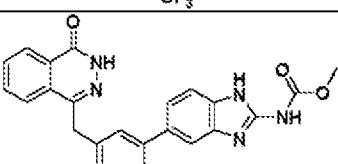
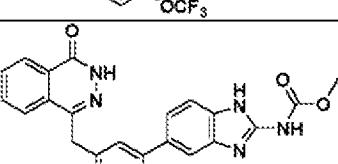
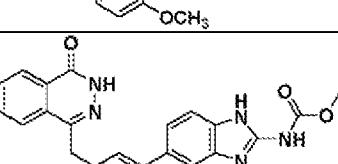
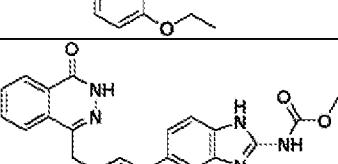
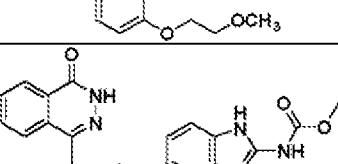
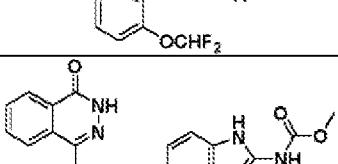
R¹ es -(CH₂)₂OCH₃, R² es H; y R³ es -OCH₂CH₃.

40 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en donde R¹ es metilo; R² es H; y R³ es F.

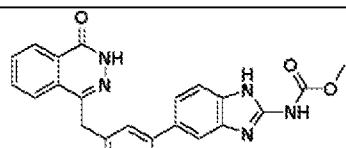
45 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, en donde R¹ es etilo; R² es H; y R³ es F.

45 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

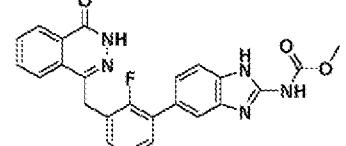
	Estructura	Nombre
50		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
55		(5-((4-Oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo

5		(5-(2-Chloro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
10		(5-(2-Metil-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
15		(5-(5-((4-Oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
20		(5-(5-((4-Oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
25		(5-(2-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
30		(5-(2-Etoxi-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
35		(5-(2-(2-Metoxietoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
40		(5-(2-(Difluorometoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
45		(5-(2-(3-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
50		
55		
60		

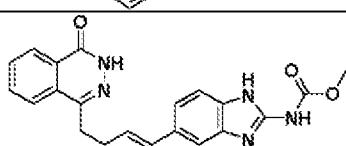
5



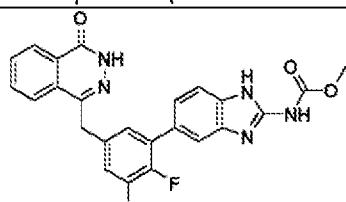
10



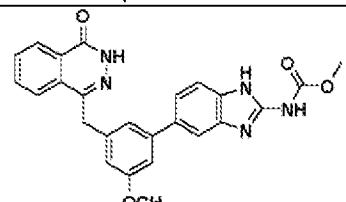
15



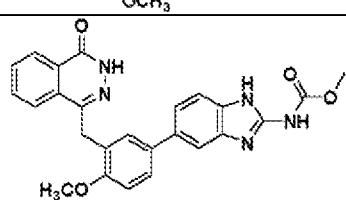
20



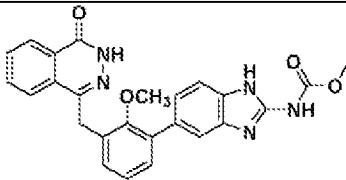
25



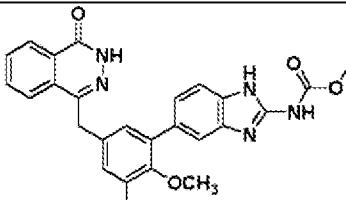
30



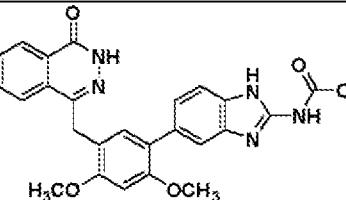
35



40



45

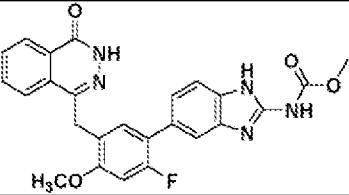
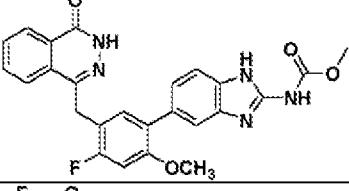
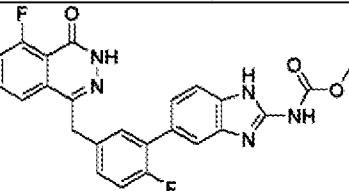
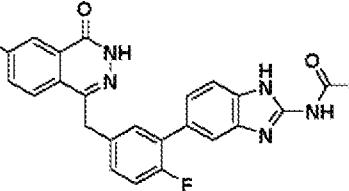
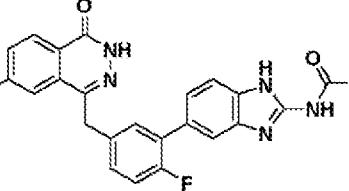
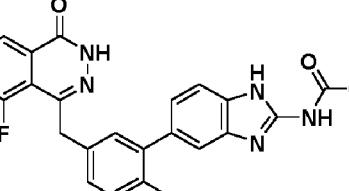
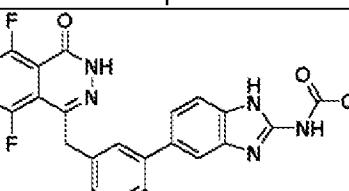
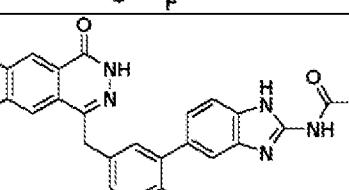
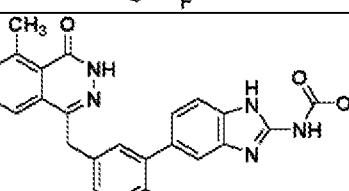


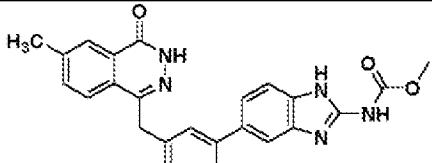
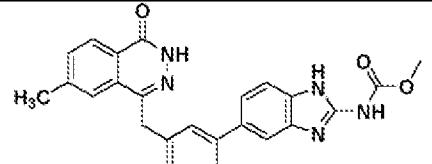
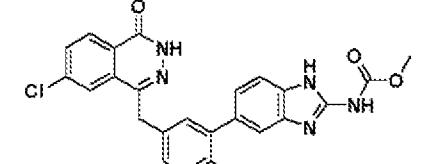
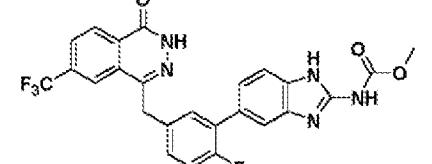
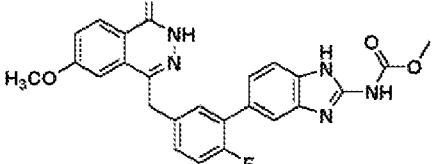
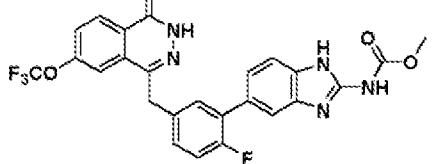
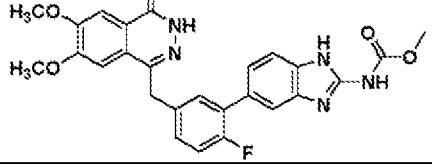
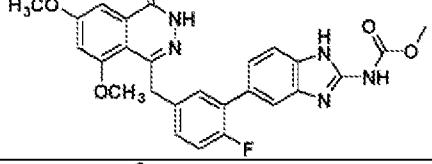
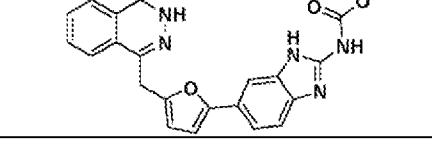
50

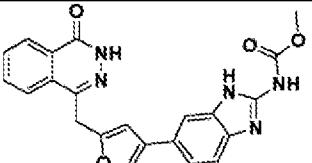
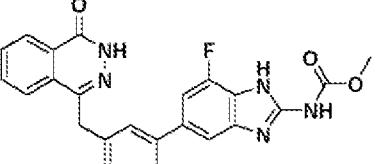
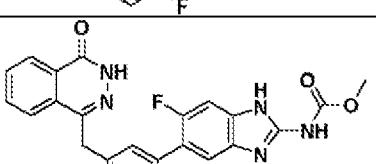
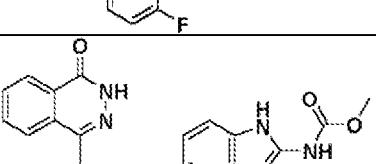
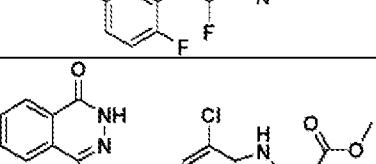
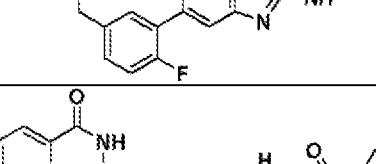
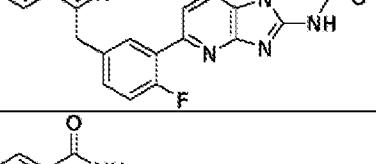
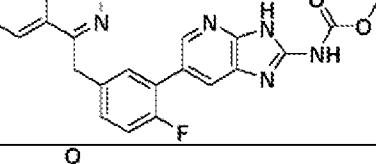
55

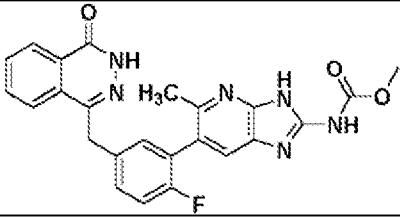
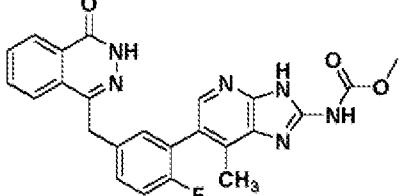
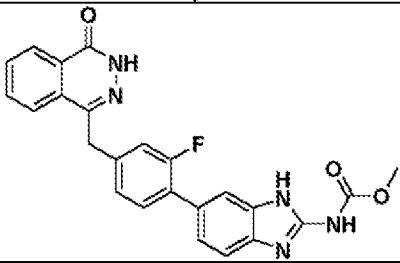
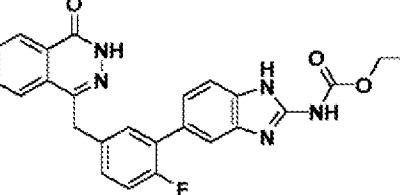
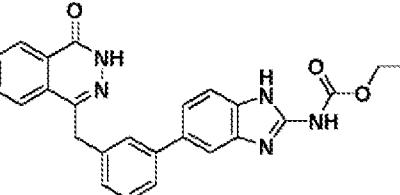
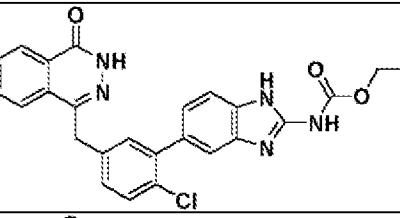
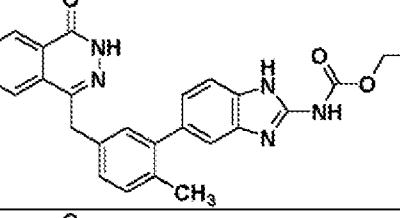
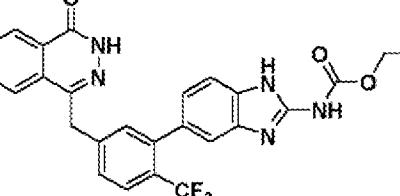
60

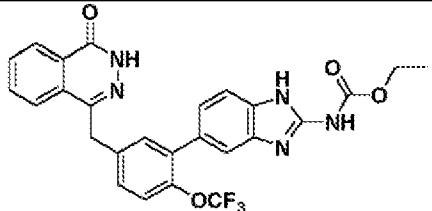
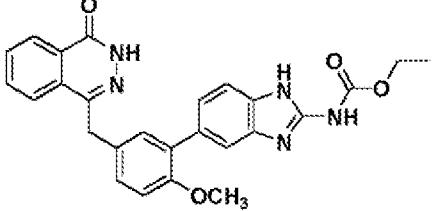
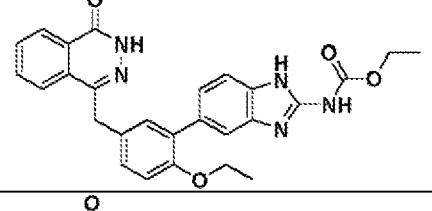
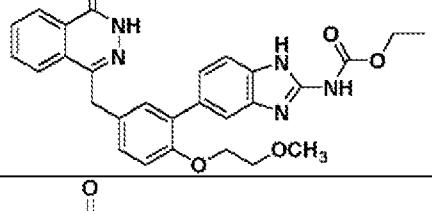
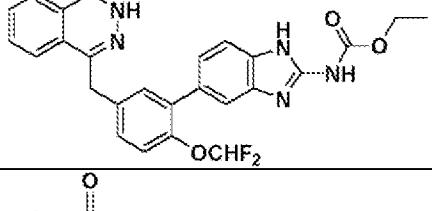
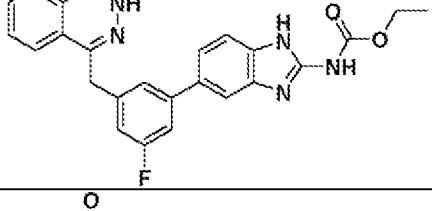
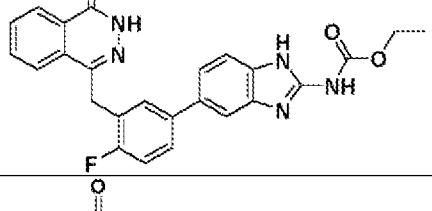
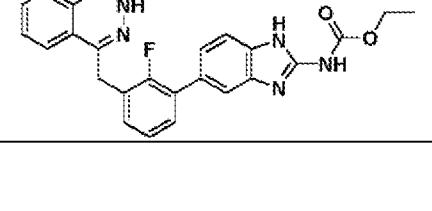
65

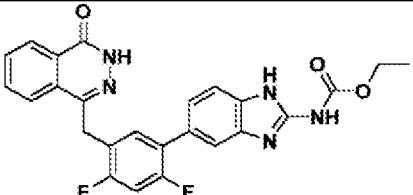
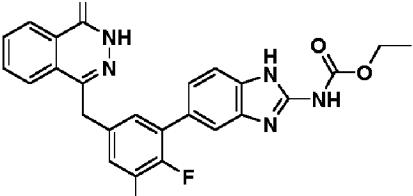
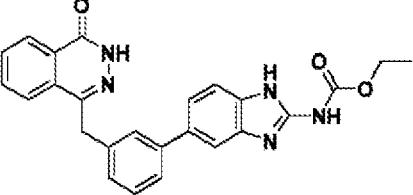
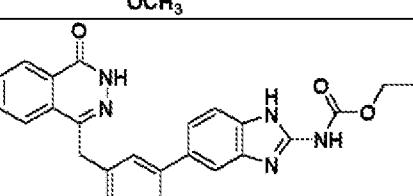
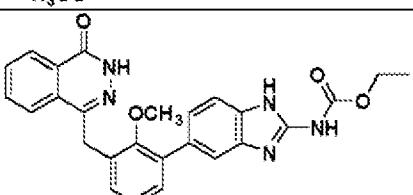
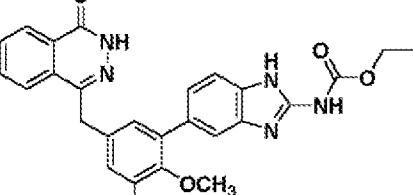
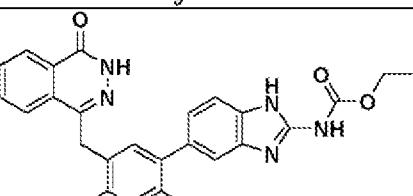
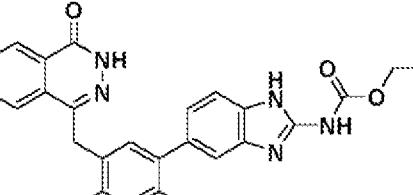
5		(5-(2-Fluoro-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
10		(5-(4-Fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
15		(5-(2-Fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
20		(5-(2-Fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
25		(5-(2-Fluoro-5-((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
30		(5-(2-Fluoro-5-((8-fluoro-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
35		(5-(5-((5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
40		(5-(5-((6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
45		(5-(2-Fluoro-5-((5-metil-4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
50		
55		
60		
65		

5		(5-(2-Fluoro-5-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
10		(5-(2-Fluoro-5-((7-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
15		(5-(5-((7-Cloro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
20		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometil)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
25		(5-(2-Fluoro-5-((7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
30		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
35		(5-(5-((6,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
40		(5-(5-((6,8-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
45		(5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
50		
55		
60		

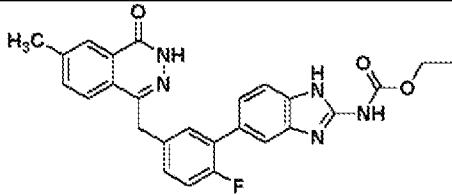
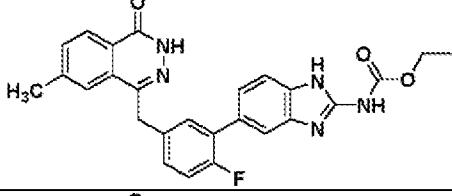
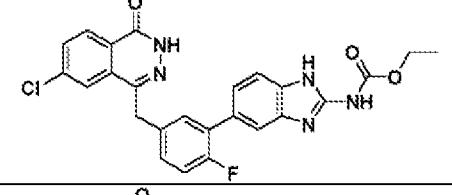
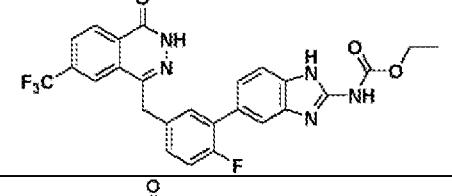
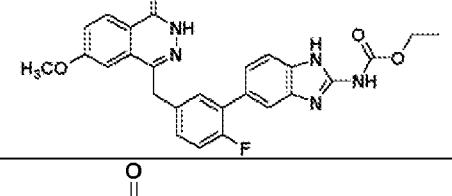
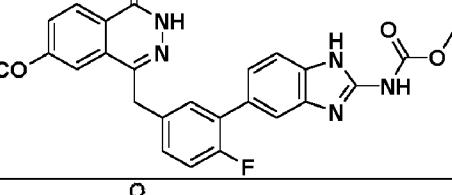
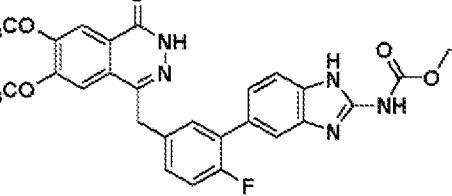
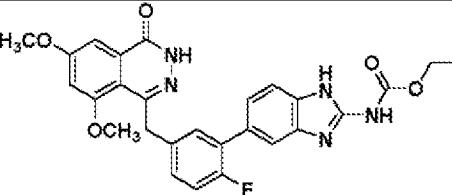
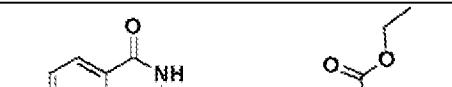
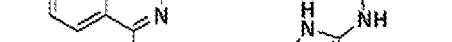
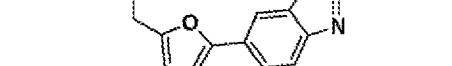
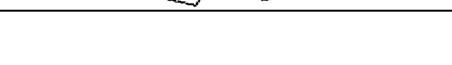
5		(6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
10		(7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
15		(6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
20		(4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
25		(7-Cloro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
30		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de metilo
35		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de metilo
40		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]piridin-2-il)carbamato de metilo
45		
50		
55		
60		

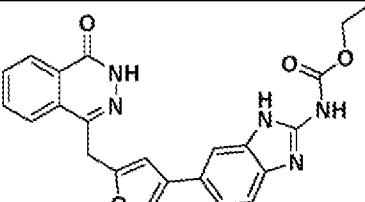
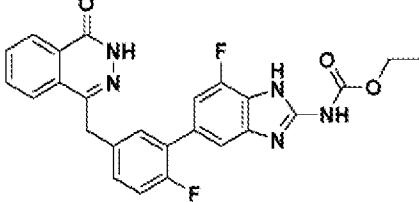
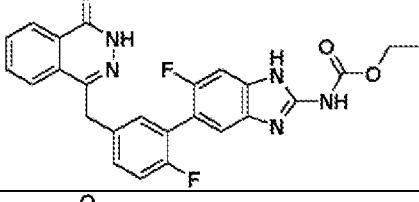
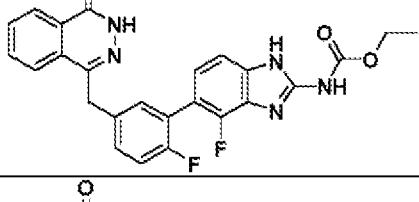
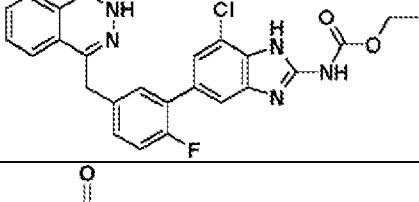
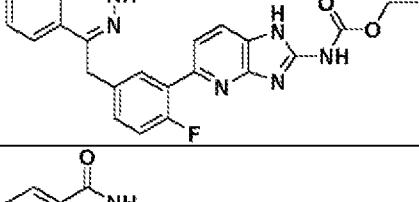
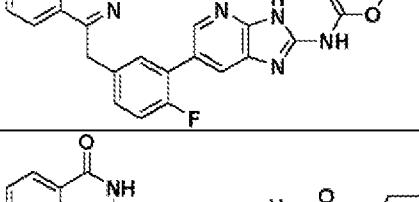
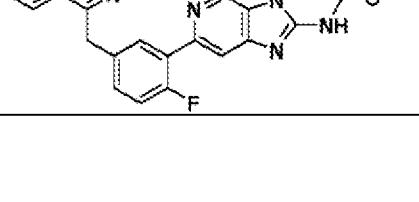
5		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de metilo
10		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de metilo
15		(6-(2-Fluoro-4-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo
20		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
25		
30		(5-(3-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
35		
40		(5-(2-Cloro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
45		
50		(5-(2-Metil-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
55		
60		(5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
65		

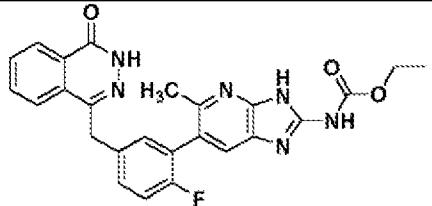
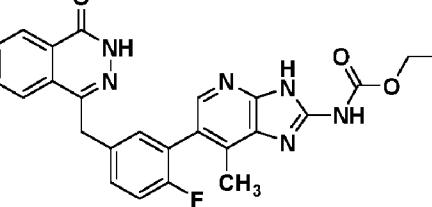
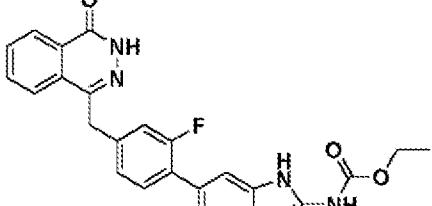
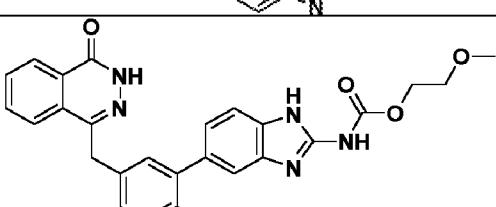
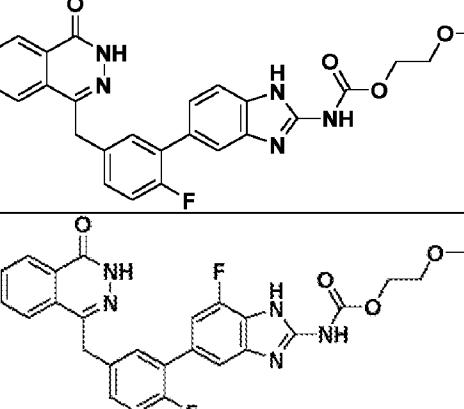
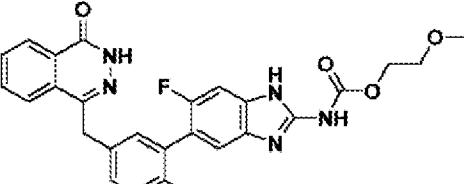
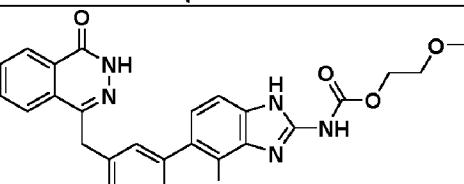
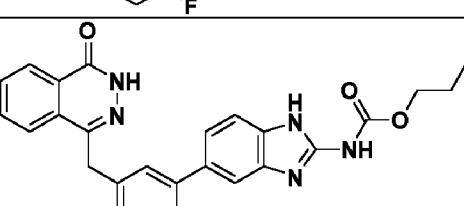
5		(5-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
10		(5-(2-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
15		(5-(2-Etoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
20		(5-(2-(2-Metoxietoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
25		(5-(2-(Difluorometoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
30		(5-(3-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
35		(5-(4-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
40		(5-(2-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
45		
50		
55		
60		

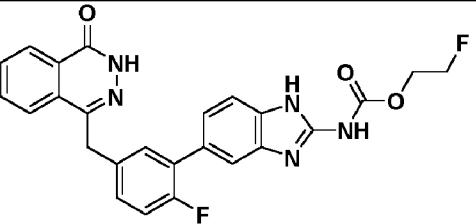
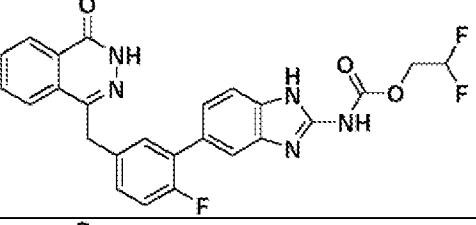
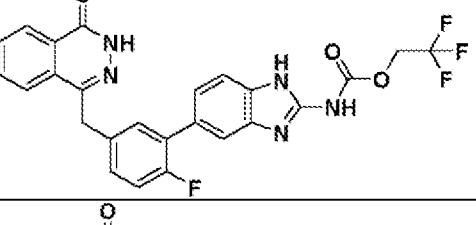
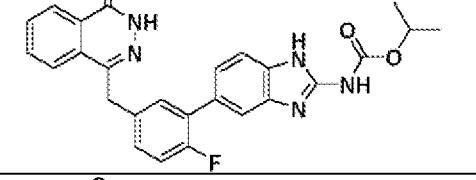
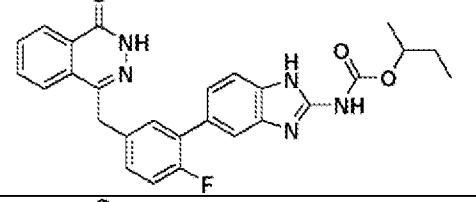
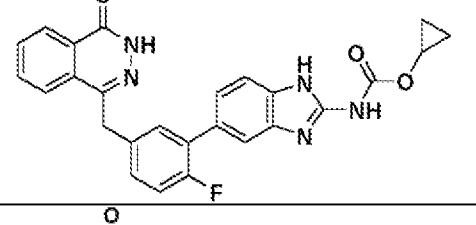
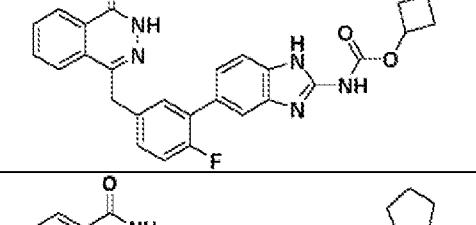
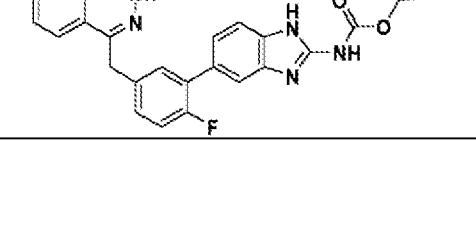
5		(5-(2,4-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
10		(5-(2,3-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
15		(5-(3-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
20		(5-(4-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
25		(5-(2-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
30		(5-(2,3-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
35		(5-(2,4-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
40		(5-(2,4-Dimetoxy-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
45		(5-(2-Fluoro-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
50		
55		
60		
65		

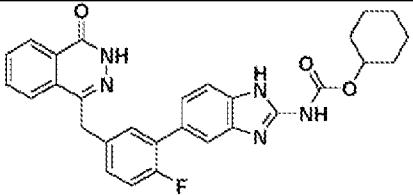
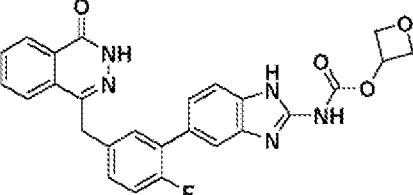
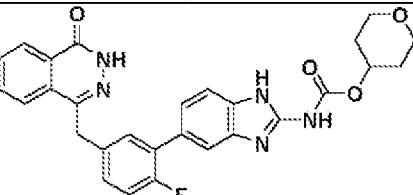
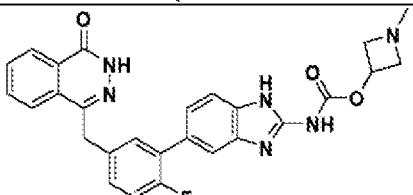
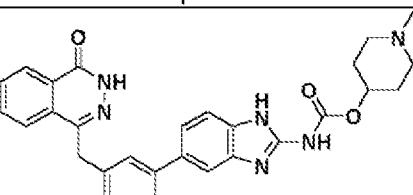
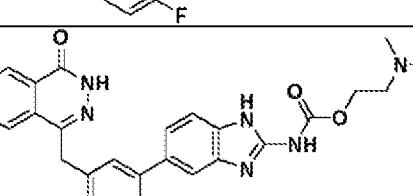
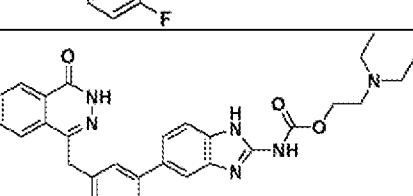
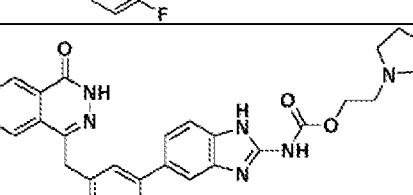
5		(5-(4-Fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i>)carbamato de etilo
10		(5-(2-Fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i>)carbamato de etilo
15		(5-(2-Fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i>)carbamato de etilo
20		(5-(2-Fluoro-5-((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i>)carbamato de etilo
25		(5-(2-Fluoro-5-((8-fluoro-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i>)carbamato de etilo
30		(5-(5-((5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i>)carbamato de etilo
35		(5-(5-((6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i>)carbamato de etilo
40		(5-(2-Fluoro-5-((5-methyl-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i>)carbamato de etilo
45		
50		
55		(5-(2-Fluoro-5-((5-methyl-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- <i>i</i>)carbamato de etilo
60		

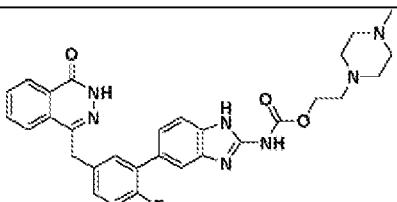
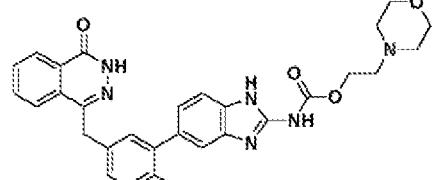
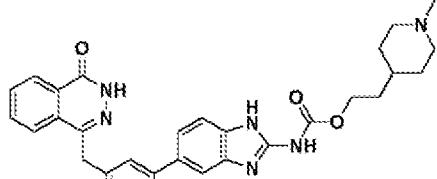
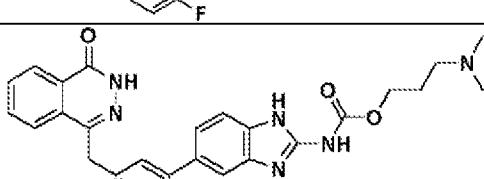
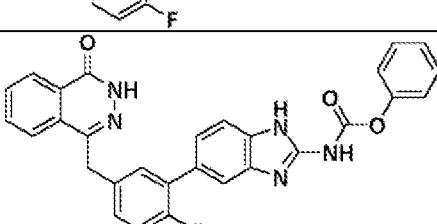
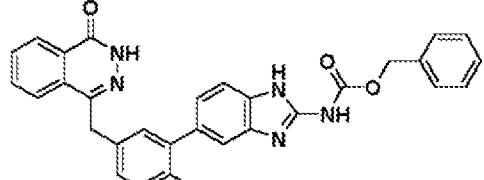
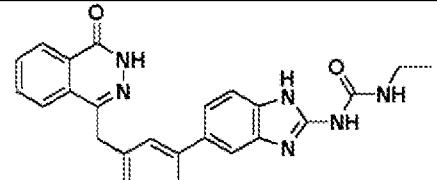
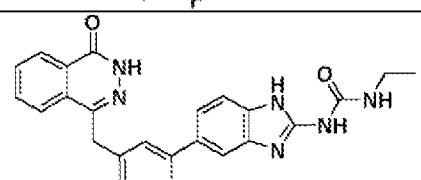
5		(5-(2-Fluoro-5-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
10		(5-(2-Fluoro-5-((7-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
15		(5-(5-((7-Cloro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
20		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometil)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
25		(5-(2-Fluoro-5-((7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
30		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
35		(5-(2-Fluoro-5-((5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
40		(5-(2-Fluoro-5-((5,8-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1H-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
45		(5-(5-((6,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
50		(5-(5-((6,8-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1H-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
55		(6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
60		(6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
65		

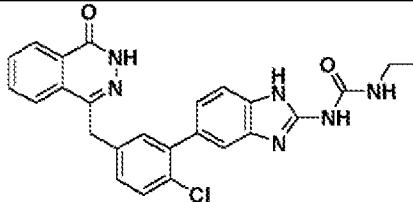
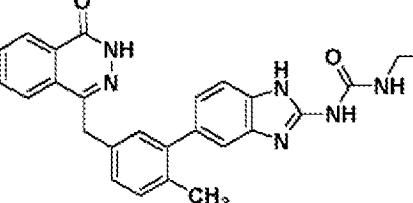
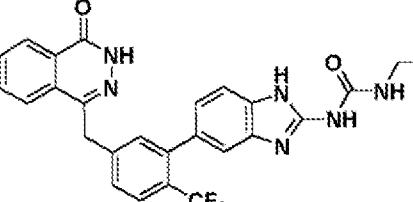
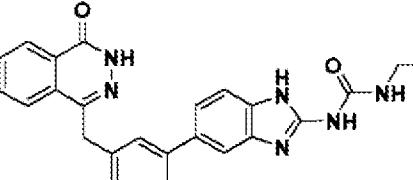
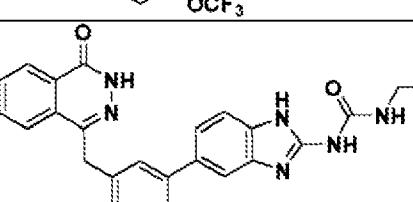
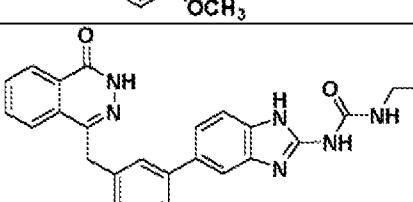
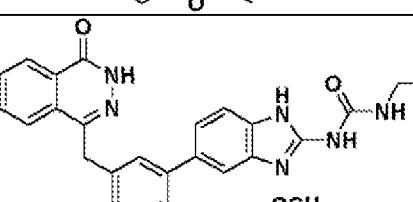
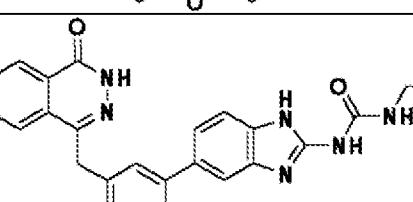
5		(6-(5-((4-Oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
10		(7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
15		(6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
20		(4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
25		(7-Cloro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
30		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo
35		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo
40		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]piridin-2-il)carbamato de etilo
45		
50		
55		
60		

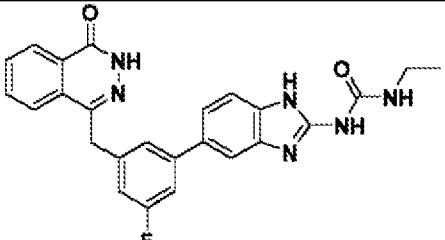
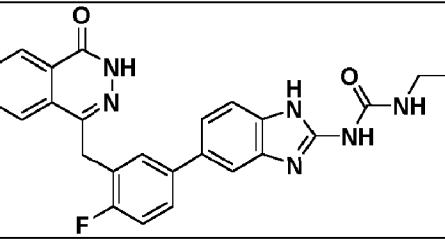
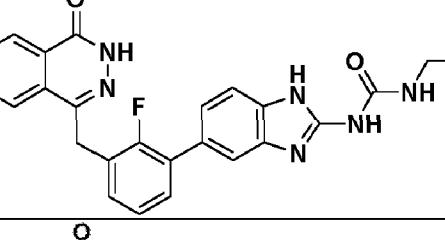
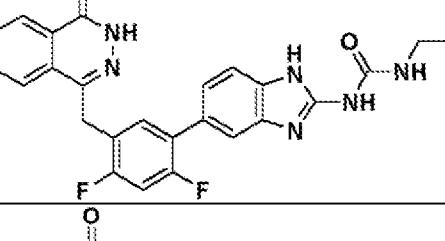
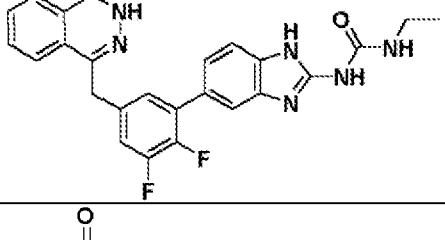
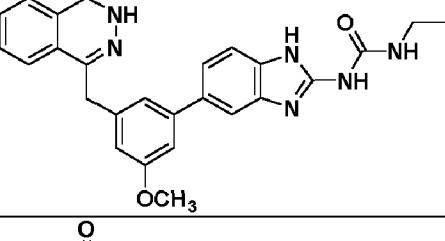
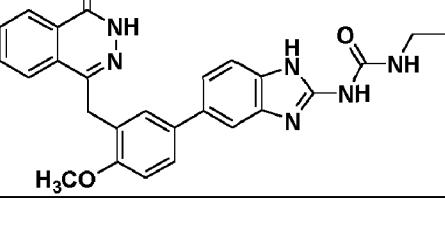
5		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo
10		(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo
15		(6-(2-Fluoro-4-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo
20		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo
25		
30		(7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo
35		
40		(6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo
45		
50		(4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo
55		
60		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de propilo
65		

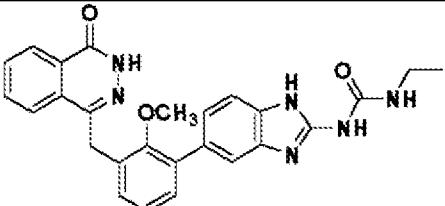
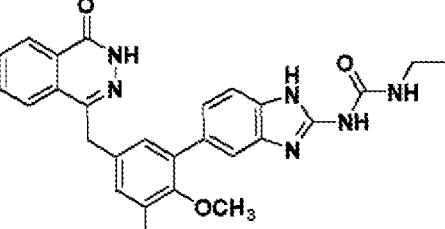
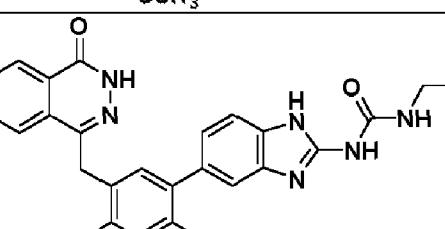
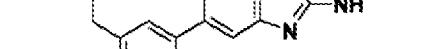
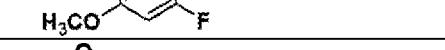
5		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-fluoroetilo
10		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo
15		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo
20		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de isopropilo
25		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de sec-butilo
30		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclopropilo
35		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclobutilo
40		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclopentilo

5		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de ciclohexilo
10		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de oxetan-3-il
15		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de tetrahidro-2H-piran-4-il
20		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 1-metilazetidin-3-il
25		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 1-metilpiperidin-4-il
30		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo
35		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-(diethylamino)etilo
40		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-(pirrolidin-1-il)etilo
45		
50		
55		
60		

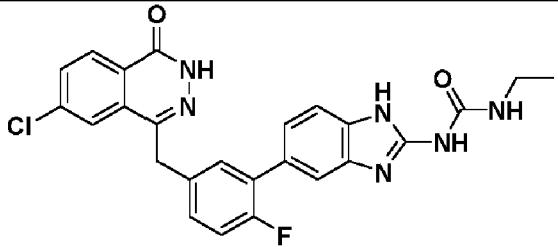
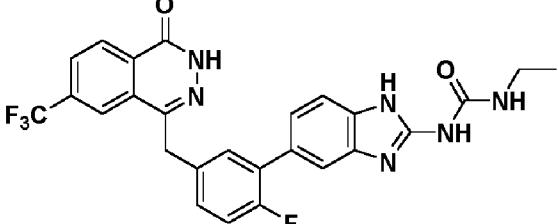
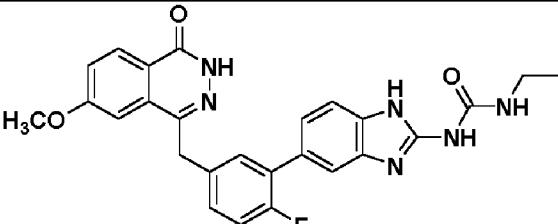
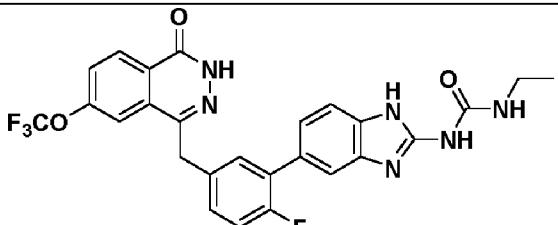
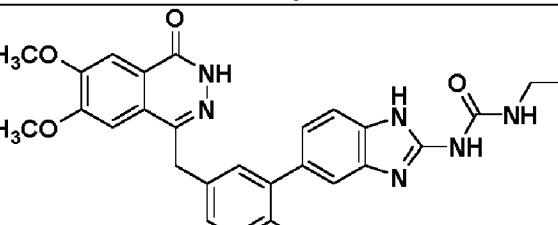
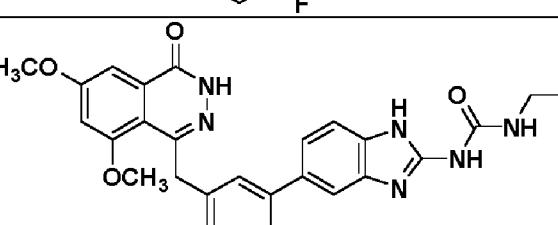
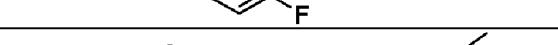
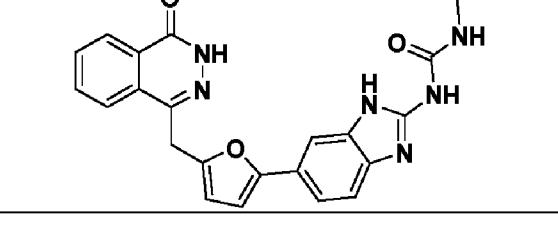
5		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo
10		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-morfolinoetilo
15		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de 2-(1-Metilpiperidin-4-il)etilo
20		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de 3-(dimetilamino)propilo
25		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de fenilo
30		(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)carbamato de bencilo
35		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
40		1-Etil-3-(5-(3-((4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
45		
50		
55		
60		

5		1-(5-(2-Chloro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
10		1-Etil-3-(5-(2-metil-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
15		1-Etil-3-(5-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
20		1-til-3-(5-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
25		1-Etil-3-(5-(2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
30		1-Etil-3-(5-(2-metoxietoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
35		1-(5-(2-Etoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
40		1-Etil-3-(5-(2-(2-metoxietoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
45		1-(5-(2-(Difluorometoxi)-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etilurea

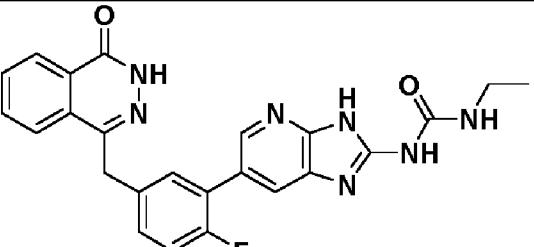
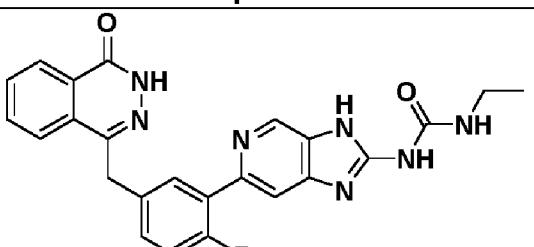
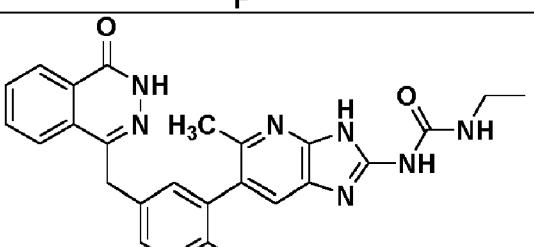
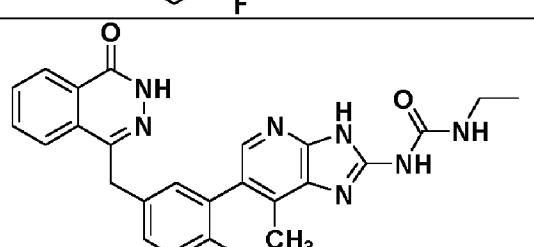
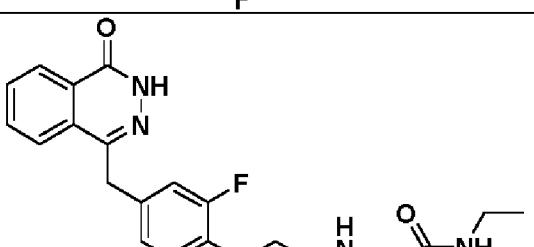
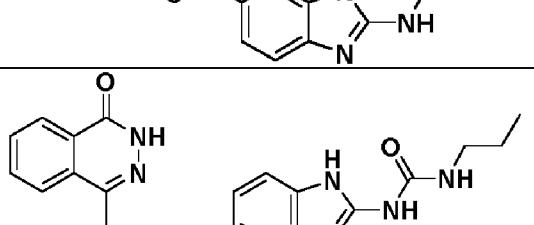
5		1-Etil-3-(5-(3-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
10		1-Etil-3-(5-(4-fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
15		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
20		1-(5-(2,4-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etylurea
25		1-(5-(2,3-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etylurea
30		1-Etil-3-(5-(3-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
35		1-Etil-3-(5-(4-metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea

5		1-Etil-3-(5-(2-metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
10		1-(5-(2,3-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
15		1-(5-(2,4-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
20		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-4-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
25		1-Etil-3-(5-(4-fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
30		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
35		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
40		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
45		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
50		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
55		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
60		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea

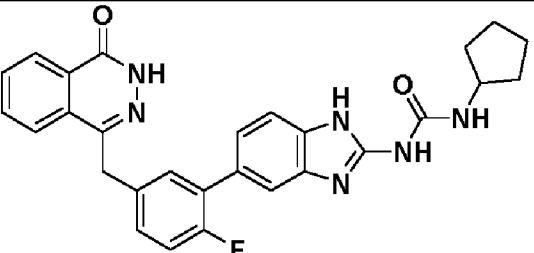
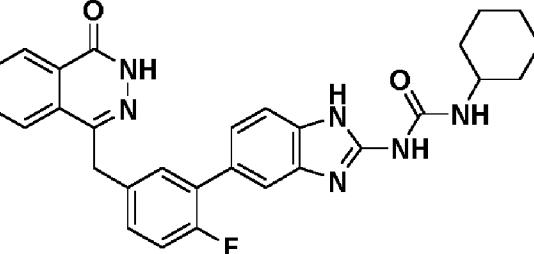
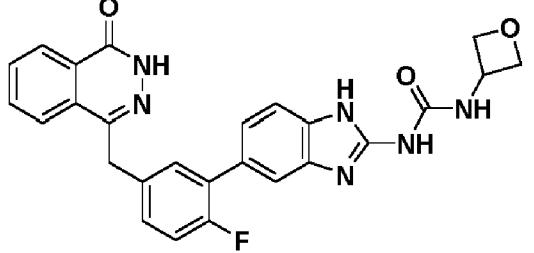
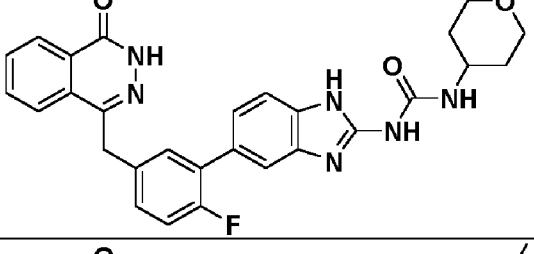
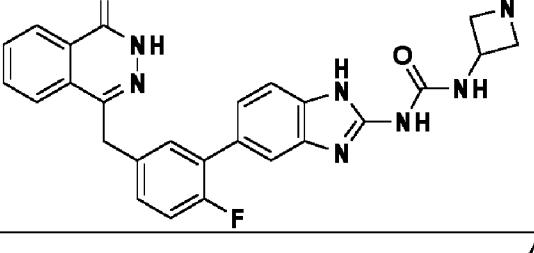
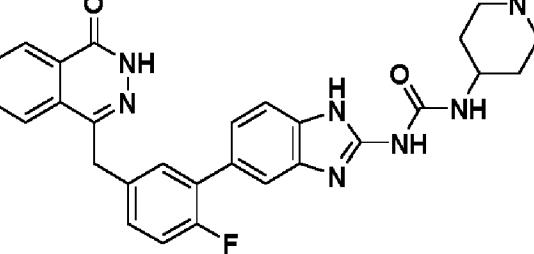
5		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
10		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
15		1-(5-(5-((5,8-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
20		1-(5-(5-((6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etilurea
25		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((5-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
30		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
35		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((7-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
40		
45		
50		
55		
60		

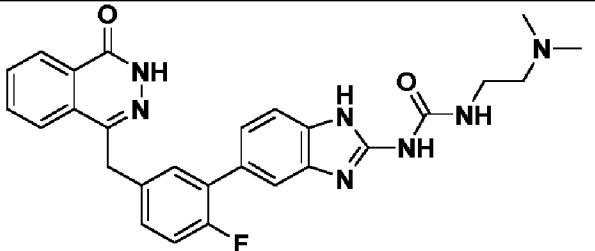
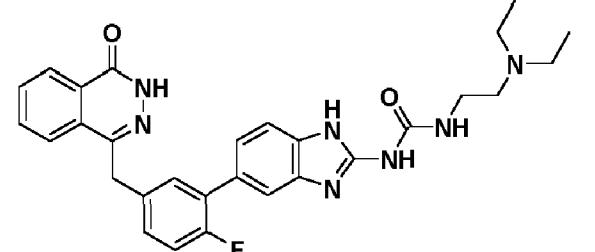
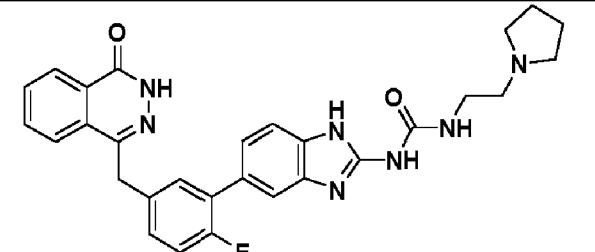
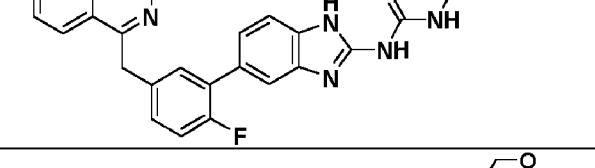
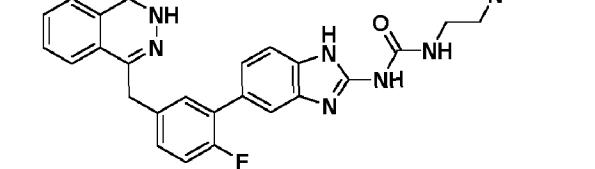
5		1-(5-((5-chloro-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
10		1-Ethyl-3-(5-((4-oxo-7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
15		1-Ethyl-3-(5-((7-methoxy-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
20		1-Ethyl-3-(5-((4-oxo-7-(trifluoromethoxy)-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
25		1-Ethyl-3-(5-((6,7-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
30		1-Ethyl-3-(5-((6,8-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
35		1-Ethyl-3-(5-((6-methoxy-2-methoxy-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
40		1-Ethyl-3-(5-((6,7-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
45		1-Ethyl-3-(5-((6,8-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
50		1-Ethyl-3-(5-((6-methoxy-2-methoxy-4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
55		1-Ethyl-3-(6-((4-oxo-3,4-dihydrofuran-1(2H)-yl)methyl)-2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-yl)ethanourea
60		

<p>5</p>	<p>1-Etil-3-(6-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-3-il)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)urea</p>
<p>10</p>	<p>1-Etil-3-(7-fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)urea</p>
<p>15</p>	<p>1-Etil-3-(6-fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)urea</p>
<p>20</p>	<p>1-Etil-3-(4-fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)urea</p>
<p>25</p>	<p>1-(7-Chloro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)-3-etylurea</p>
<p>30</p>	<p>1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-imidazo[4, 5-b]piridin-2-il)urea</p>
<p>35</p>	<p>1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-imidazo[4, 5-b]piridin-2-il)-3-etylurea</p>
<p>40</p>	<p>1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-imidazo[4, 5-b]piridin-2-il)-3-ethylurea</p>
<p>45</p>	<p>1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-imidazo[4, 5-b]piridin-2-il)-3-ethylurea</p>
<p>50</p>	<p>1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-imidazo[4, 5-b]piridin-2-il)-3-ethylurea</p>
<p>55</p>	<p>1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-imidazo[4, 5-b]piridin-2-il)-3-ethylurea</p>

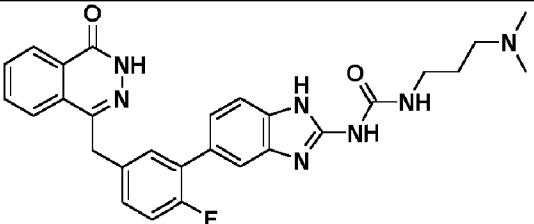
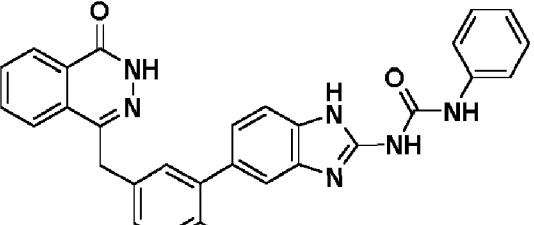
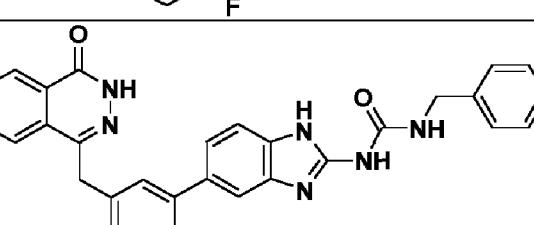
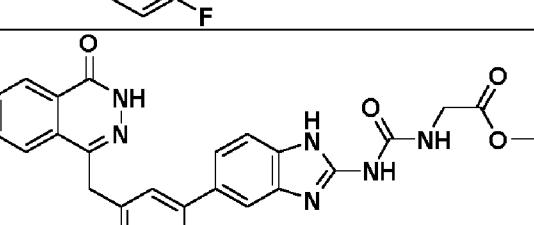
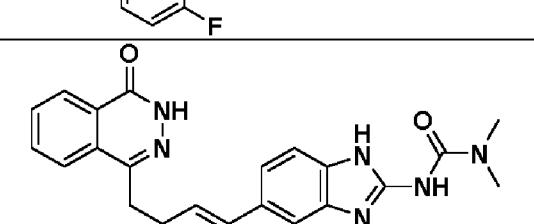
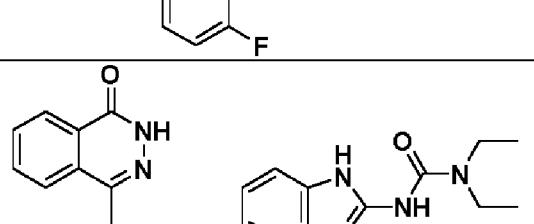
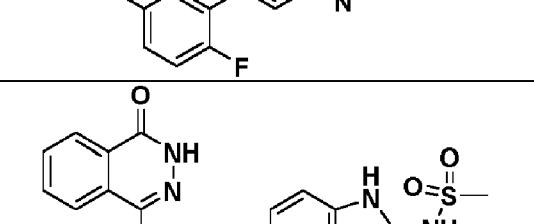
5		1-Etil-3-(6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4, 5- <i>b</i>]piridin-2-il)urea
10		1-Etil-3-(6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4, 5- <i>c</i>]piridin-2-il)urea
15		1-Etil-3-(6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-5-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4, 5- <i>b</i>]piridin-2-il)urea
20		1-Etil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-4,5-dihidrofuro[2,3- <i>d</i>]piridazin-7-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
25		1-Etil-3-(6-(2-fluoro-4-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)urea
30		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-propilurea
35		
40		
45		
50		
55		
60		

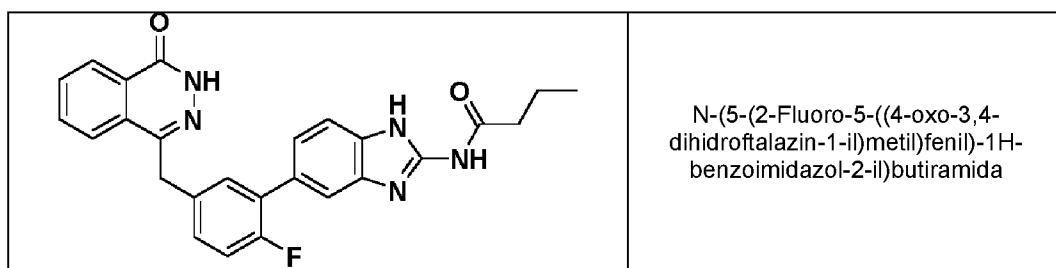
5	<p>1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)-3-(2-fluoroethyl)urea</p>
10	<p>1-(2,2-Difluoroethyl)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)urea</p>
15	<p>1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)urea</p>
20	<p>1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)-3-isopropilurea</p>
25	<p>1-(sec-Butil)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)urea</p>
30	<p>1-Ciclopropil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)urea</p>
35	<p>1-Ciclobutil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil)fenil)-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-il)urea</p>

5		1-Ciclopentil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
10		1-Ciclohexil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)urea
15		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-(oxetan-3-il)urea
20		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)urea
25		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-(1-metilazetidin-3-il)urea
30		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea
35		
40		
45		
50		
55		
60		

5		1-(2-(Dimetilamino)ethyl)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
10		1-(2-(Diethylamino)ethyl)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
15		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(pirrolidin-1-il)ethyl)urea
20		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)ethyl)urea
25		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)ethyl)urea
30		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)ethyl)urea
35		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(morpholinoethyl)urea
40		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(morpholinoethyl)urea
45		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(1-metilpiperidin-4-il)ethyl)urea
50		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(1-metilpiperidin-4-il)ethyl)urea
55		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(2-(1-metilpiperidin-4-il)ethyl)urea

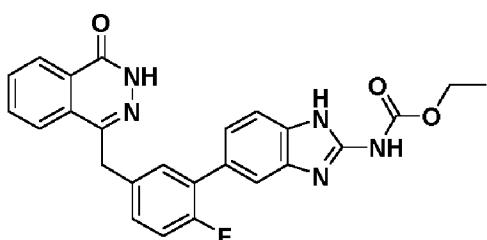
60

5		1-(3-(Dimetilamino)propil)-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
10		1-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-3-fenilurea
15		1-Bencil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
20		((5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamoil)glicinato de metilo
25		3-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1-dimetilurea
30		1,1-Dietil-3-(5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)urea
35		N-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-bencimidazol-2-il) metanosulfonamida



o una sal o un hidrato o un solvato del mismo.

16. Un compuesto que es (5- f 2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)metil]fenil]-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de etilo



o una sal o un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el compuesto tiene forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente una sal de adición de ácido.

30 18. Una formulación farmacéutica que comprende:

- 35 a) el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o solvato del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17; y
b) un excipiente farmacéuticamente aceptable;

opcionalmente en donde la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria.

40 19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal o un hidrato o un solvato del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad en un animal.

20. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la enfermedad es un tumor, o en donde la enfermedad es un tumor maligno.

45 21. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, en donde la enfermedad es cáncer.

22. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el cáncer se selecciona de: cáncer de mama, de ovario, de próstata, de pulmón, de páncreas y de cerebro y piel.

50 23. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el cáncer es deficiente en la reparación de la doble hebra del ADN dependiente de recombinación homóloga.

24. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde el compuesto es para su uso en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, o en donde el compuesto es para su uso en combinación con un tratamiento quimioterapéutico y/o de radiación.

55 25. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 19-24, en donde el animal es un ser humano.

FIGURA 1A

Nombre	PARP1	Tutulina	A549	OVCAR8	MDA-MB-436	PARP-AN atrapado
{5-(2-Metil-5-{(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil}fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,24	1,20	0,16	0,13	0,05	NT
{5-(2-Metil-5-{(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil}fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo metilo	0,32	1,35	0,12	0,06	0,03	NT
{5-(2-Metoxi-5-{(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil}fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,15	1,40	0,04	0,01	0,02	NT
(6-Fluoro-5-{(2-fluoro-5-{(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil}fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de 2-metoxietilo	0,04	1,70	0,15	0,07	0,36	NT
{5-(2-Difluorometoxi)-5-{(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil}fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo metilo	0,43	1,70	0,02	0,01	0,05	NT
{5-(2-Etoxi-5-{(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil}fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo metilo	0,69	1,70	0,02	0,01	0,04	NT
{5-(2-Fluoro-5-{(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil}fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,01	1,80	0,18	0,15	0,15	NT

FIGURA 1B

Nombre	PARP1	Tubulina	A549	OVCAR8	MDA MB436	PARP ADN atrapado
1-Etil-3-(5-(2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)urea	0,06	1,80	0,07	0,05	0,05	NT
(7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,64	1,80	0,31	0,05	0,09	NT
(5-(2-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	0,10	1,90	0,07	0,02	0,04	NT
(5-(2-etoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,91	1,90	0,03	0,01	0,05	TC
1-Etil-3-(6-(5-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)furan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il)urea	0,02	2,00	0,12	0,04	0,25	NT
(5-(2-Difluorometoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,65	2,00	0,03	0,01	0,10	NT
(7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	2,00	2,00	0,13	0,06	0,24	NT

FIGURA 1C

Nombre	PARP1	Tubulina	A549	OVCAR8	MDA-MB-436	PARP-ADN atraulado
(5-(5-{(4-oxo-3,4-dihidrotazín-1- il)metil}-2-(trifluorometoxifenil)-1H- benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo	3,10	2,00	0,11	0,07	0,08	NT
(5-(2-Cloro-5-{(4-oxo-3, 4-dihidrotazín-1-il)metilfenil}-1H- benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo	0,22	2,10	0,16	0,04	0,12	NT
(5-(5-{(4-oxo-3,4-dihidrotazín-1- il)metil}-2-(trifluorometoxifenil)-1H- benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo	3,31	2,20	0,11	0,06	0,06	NT
1-(5-(2-Difluorometoxi-5-{(4-oxo-3,4- dihidrotazín-1-il)metilfenil}-1H- benzoimidazol-2-il)-3-urea	0,07	2,50	0,80	0,06	0,07	NT
1-Etil-3-(5-(2-metil-5-{(4-oxo-3,4- dihidrotazín-1-il)metilfenil}-1H- benzoimidazol-2-il)urea	0,09	2,60	0,92	0,11	0,16	NT
(5-(2-Cloro-5-{(4-oxo-3, 4-dihidrotazín-1-il)metilfenil}-1H- benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,30	2,50	0,30	0,09	0,20	NT
(4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-{(4-oxo-3, 4-dihidrotazín-1-il)metilfenil}-1H- benzoimidazol-2-il)carbamato de 2- metoxietilo	NT	2,50	0,47	0,21	0,14	NT

FIGURA 1D

Nombre	PAPP1	Tubulina	A549	OVCAR8	MDA MB 436	PARP-ADN atrapado
(6-Fluoro-5-{(2-fluoro-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl}fenil)-1H-benzoimidazol-2-yl)carbamato de etilo	0,03	2,60	0,57	0,15	0,31	NT
(5-{4-Fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fenil}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de etilo metilo	0,51	2,60	0,08	0,09	0,07	NT
(5-{4-Fluoro-2-metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fenil}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de etilo	0,56	2,60	0,12	0,17	0,13	NT
(5-(2,4-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de etilo	0,03	2,80	0,83	0,30	0,43	NT
{6-[(5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)furan-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamato de etilo}	0,08	3,00	0,20	0,11	0,15	NT
(5-(2,4-Difluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de etilo metilo	0,03	3,20	0,92	0,24	0,30	NT
(4-Fluoro-5-{(2-fluoro-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl}fenil)-1H-benzoimidazol-2-yl)carbamato de etilo	0,06	3,20	0,72	0,36	0,20	NT

FIGURA 1E

Nombre	PARP1	Tubulina	A549	OVCAR8	MDA-MB-231	PARP-ADN atrapado
(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	0,00	3,34	0,28	0,10	0,26	TC
(5-(3-Metoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	1,17	3,80	1,14	0,53	0,44	NT
(5-(3-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,05	3,73	0,41	0,23	0,26	NT
(5-(3-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,10	3,86	0,35	0,21	0,22	NT
(6-(5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)furan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	0,10	4,00	0,15	0,07	0,09	NT
(5-(2-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	0,73	4,50	0,37	0,30	0,35	NT
(4-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-il)metil)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	NT	4,50	1,76	0,88	0,72	NT

FIGURA 1F

Nombre	PARP1	Tubulina	AS49	OVCA8	MDA-MB-436	PARP ADN atrapado
(5-{2-Fluoro-5-[(6-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl]fenil}-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	4,97	4,59	0,34	0,11	0,46	NT
(5-{3-Fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl]fenil}-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	0,18	4,73	0,31	0,19	0,32	NT
(5-{3-Metoxi-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl]fenil}-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	1,28	4,80	1,41	0,62	0,62	NT
(5-{2-Fluoro-5-[(6-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl]fenil}-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	8,23	4,85	0,36	0,16	0,48	NT
(5-{2-Fluoro-5-[(5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl]fenil}-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,21	4,89	0,35	0,16	0,36	NT
(5-{2-Fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl]fenil}-1H-benzimidazol[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de metilo	0,01	5,00		0,32	0,06	0,15

FIGURA 1G

Nombre	PARP1	Tubulina	A549	OVC438	MDA-MB-436	PARP ADN atrapado
(5-(2-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,59	5,00	0,58	0,50	0,80	NT
(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de etilo	NT	5,00	1,14	0,39	0,99	NT
1-Etil-3-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-ilurea	NT	5,00	1,14	0,98	2,27	NT
(5-(2-Fluoro-5-((8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,16	5,02	0,37	0,22	0,48	NT
(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)benzotiazol-2-il)carbamato de etilo	2,38	5,06	2,04	1,87	2,81	NT
1-Etil-3-(6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-ilurea	0,01	5,69	1,80	0,15	0,93	NT
(4-Cloro-6-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	16,67	7,30	1,02	0,25	0,89	NT

FIGURA 1H

Nombre	PARP1	Tubulina	A549	OVCAR8	MDA-MB-436	PARP-ADM atrapado
(5-(4-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de etilo	0,16	8,76	1,51	0,23	1,79	NT
(5-(3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de etilo	0,09	12,35	0,37	0,22	0,54	NT
(5-(4-metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de metilo	0,12	NA	2,81	1,26	0,64	NT
(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)benzo[1,2- <i>b</i>]oxazol-2-yl)carbamato de etilo	0,18	NA	6,16	3,52	7,30	NT
(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)benzo[1,2- <i>b</i>]oxazol-2-yl)carbamato de metilo	0,20	NA	9,07	3,64	3,60	NT
N-(5-(4-Fluoro-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de etilo	0,30	NA	2,88	1,18	0,98	NT
N-(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)benzo[1,2- <i>b</i>]oxazol-2-yl)butiramida	0,34	NA	25,26	75,91	7,42	TC

FIGURA 11

Nombre	PARP†	Tubulina	A549	OVCAR8	MDA MB 436	PARP-ADN atrapado
(5-(2-Fluoro-4-metoxi-5-[(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil]fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo	0,38	NA	4,46	3,22	0,95	TC
(5-(2-(2-metoxietoxi)-5-[(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil]fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de metilo	0,43	NA	5,42	1,59	3,32	TC
(5-(2-Fluoro-4-metoxi-5-[(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil]fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,43	NA	5,60	2,15	1,35	TC
(5-(2-(2-metoxietoxi)-5-[(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil]fenil)-1H-benzoimidazol-2-il)carbamato de etilo	0,46	NA	1,40	0,46	1,72	NT
(5-(2-Fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihydrofthalazin-1-il)metil]fenil)benzotiazol-2-il)carbamato de etilo	0,49	NA	5,14	12,08	3,74	NT
4-(3-(2-Aminobenzotiazol-6-il)-4-fluorobencil)taiazin-1(2H)-ona	0,49	NA	20,15	57,22	13,33	NT

FIGURA 1J

Nombre	PARP1	Tubulina	A549	OVCAR8	MDA-MB-436	PARP1 ADN atrapado
(5-(2-Fluoro-5-((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de etilo	0,55	NA	2,38	0,36	0,50	NT
4-(4-Fluoro-3-(2-fenil-1H-benzimidazol-5-yl)benz)fthalazin-1(2H)-ona	0,61	NA	6,93	2,45	0,35	NT
N-[6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-yl]metanosulfonamida	0,76	NA	31,57	1,52	147,30	NT
4-(3-(2-Aminobenzoxazol-5-yl)-4-fluorobencil)fthalazin-1(2H)-ona	0,77	NA	10,74	20,88	11,80	TC
(5-(2,4-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de metilo	0,95	NA	3,93	1,93	4,28	TC
(5-(2,4-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de etilo	0,97	NA	1,26	0,42	2,02	TC
4-(3-(2-Aminobenzotiazol-5-yl)-4-fluorobencil)fthalazin-1(2H)-ona	1,45	NA	7,82	26,40	5,86	NT

FIGURA 1K

Name	PARP1 Tubarina	A549	OVCAR8	MDA-MB-436	PARP-ADN atrapado
4-(4-Fluoro-3-(2-metilbenzoxazol-6-ili)benzil)ftalazin-1(2H)-ona	1,59 NA	53,91	139,40	67,25	NT
4-(4-Fluoro-3-(2-metil-1H-benzimidazol-5-ili)benzil)ftalazin-1(2H)-ona	1,61 NA	34,30	16,56	1,40	NT
4-(4-Fluoro-3-(2 metilbenzotiazol-6-ili)benzil)ftalazin-1(2H)-ona	2,34 NA	21,18	34,43	35,01	NT
4-(4-Fluoro-3-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirindin-6-ili)benzil)ftalazin-1(2H)-ona	4,08 NA	186,40	NA	215,10	NT
4-(4-Fluoro-3-(2 metilbenzotiazol-5-ili)benzil)ftalazin-1(2H)-ona	4,94 NA	36,28	18,12	1,23	NT
(5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ili)metil)fenil)benzotiazol-2-ili)carbamato de metilo	5,31 NA	4,91	13,87	9,46	NT
(4-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ili)methyl)enil)-1H-benzimidazol-2-ili)carbamato de etilo	7,50 NA	11,39	3,96	1,76	NT

FIGURA 1L

Nombre	PARP1	Tubulina	A549	OVCAR8	MDA-MB-436	PAPP-ADN estratificado
N-(5-{(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)fenil)benzotiazol-2-yl}butiramida	7,73	NA	3,92	1458,00	11,19	NT
N-(6-{(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)fenil)benzotiazol-2-yl}butiramida	11,08	NA	NA	NA	84,50	NT
4-{(4-Fluoro-3-(2-metilbenzooxazol-5-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona}	15,98	NA	53,91	139,40	67,25	NT
4-(4-Fluoro-3-(1H-indol-5-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	21,05	NA	24,15	22,82	1,24	NT
(5-(2,3-Dimetoxi-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	27,84	NA	7,04	3,88	6,56	TC
(5-(2-Metoxi-3-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-yl)methyl)fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	32,86	NA	4,87	2,87	2,08	NT

FIGURA 1M

Nombre	PARP1	Tubulina	A549	OVCAR3	MDA-MB-436	Pass ACN atr.apado
(5-{(2-Metoxi-3-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]fenil}-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	33,51	NA	4,14	2,26	1,84	NT
{6-(2-Fluoro-4-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	116,80	NA	0,11	0,12	0,09	TC
(5-{2,3-Dimetoxi-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]fenil}-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	122,80	NA	NA	NA	7,83	TC
(6-(2-Fluoro-4-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]fenil)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	157,30	NA	3,27	2,77	4,16	TC
4-(4-Fluoro-3-(1H-indol-6-il)bencil)talazin-1(2H)-ona	216,80	NA	32,23	19,87	3,17	TC
4-(3-(2-Aminotiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-4-fluorobencil)talazin-1(2H)-ona	NT	NA	NA	NA	NA	TC
{6-(2-Fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]fenil)-5-methyl-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de metilo	NT	NA	3,50	0,27	6,14	NT

FIGURA 1N

Nombre	PARP1	Tubulina	A549	OVCAR8	MDA-MB-436	PARP-ADN atrapado
(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de metilo	NT	NA	10,07	NA	62,58	NT
1-Etil-3-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fénile)-1H-benzimidazol-2-yl)urea	NT	NA	4,63	23,88	14,36	NT
{5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fénile)azolo[4,5-b]piridin-2-yl}carbamato de etilo	NT	NT	17,37	8,14	3,35	TC
N-(6-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fénile)azolo[5,4-b]piridin-2-yl)butiramida	NT	NT	NA	NA	57,50	TC
{5-(2-Fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fénile)benzotiazol-2-yl}carbamato de metilo	NT	NT	20,03	114,90	3,12	NT
(6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fénile)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamato de metilo	NT	NT	0,70	0,79	0,59	NT
1-Etil-3-(4-fluoro-5-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidrofthalazin-1-yl)methyl)fénile)-1H-benzimidazol-2-yl)urea	NT	NT	3,60	1,34	2,15	TC

FIGURA 10

Nombre	PARP1	Tubulina	A549	OVCA433	MDA MB-436	PARP-ADN atrapado
{7-Fluoro-5-(2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl]fenil)-1H-benzimidazol-2-il}carbamato de 2-metoxietilo	NT	NT	0,40	0,23	0,29	TC
1-Etil-3-{7-fluoro-5-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl]fenil]-1H-benzimidazol-2-il}urea	NT	NT	2,07	0,50	0,50	TC
{4-Fluoro-5-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl]fenil]-1H-benzimidazol-2-il}carbamato de metilo	NT	NT	1,76	0,88	0,72	TC
{4-Fluoro-5-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)methyl]fenil]-1H-benzimidazol-2-il}carbamato de 2-metoxietilo	NT	NT	0,47	0,21	0,14	TC
(5-{5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]-2-(trifluorometil)fenil}-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo	19,20	1,20	0,11	0,02	0,06	NT
(5-{5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]-2-(trifluorometil)fenil}-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de etilo	29,01	NT	0,14	0,03	0,07	NT