

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 370**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 471/04 (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: **23.04.2021** **PCT/IB2021/053382**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2021** **WO21220120**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2021** **E 21724373 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024** **EP 4143182**

54 Título: **Nuevos compuestos útiles como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP)**

30 Prioridad:

28.04.2020 IN 202041018149

02.11.2020 IN 202041047713

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.04.2025

73 Titular/es:

RHIZEN PHARMACEUTICALS AG (100.00%)
Steinentorstrasse 23
4051 Basel, CH

72 Inventor/es:

BHUNIYA, DEBNATH;
VISWANADHA, SRIKANT;
MERIKAPUDI, GAYATRI SWAROOP y
VAKKALANKA, SWAROOP KUMAR VENKATA
SATYA

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 014 370 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

Nuevos compuestos útiles como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP)

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), a métodos de preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a **compuestos para su uso en** métodos para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de enfermedades o trastornos relacionados con PARP.

10 **Antecedentes de la invención**

Poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) define una familia de 17 enzimas que escinden el NAD⁺ para dar nicotinamida y ADP-ribosa para formar polímeros de (ADP-ribosa) largos y ramificados en residuos de ácido glutámico de varias proteínas diana, incluyendo la propia PARP. La adición de polímeros cargados negativamente altera profundamente las propiedades y funciones de las proteínas aceptoras. La poli(ADP-ribosil)ación participa en la regulación de muchos procesos celulares, como reparación del ADN, transcripción génica, progresión del ciclo celular, muerte celular, funciones de cromatina y estabilidad genómica. Estas funciones se han atribuido principalmente a PARP-1, que se considera el miembro mejor caracterizado de la familia de PARP. Sin embargo, la identificación de nuevos genes que codifican para PARP, junto con la caracterización de su estructura y localización subcelular, han revelado diferentes funciones de la poli(ADP-ribosil)ación en las células, incluyendo la replicación de los telómeros y el transporte celular.

Recientemente, se han identificado sitios de unión a poli (ADP-ribosa) en muchas proteínas de punto de control de daño del ADN, como el supresor de tumores p53, el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclinas p21^{Cip1/Waf1}, los factores de reconocimiento del daño del ADN (es decir, la proteína complementaria del grupo A de xeroderma pigmentoso de reparación por escisión de nucleótidos y la proteína de reparación de apareamiento erróneo MSH6), las proteínas de reparación por escisión de nucleótidos (BER) (es decir, ADN ligasa III, reparación por rayos X de complementación cruzada 1 y XRCC1), proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK), reguladores de la muerte y supervivencia celular (es decir, NF-κB, óxido nítrico sintasa inducible y telomerasa). Estos hallazgos sugieren que los diferentes componentes de la familia de PARP pueden participar en la red de señales de daño del ADN, regulando así las interacciones proteína-proteína y proteína-ADN y, en consecuencia, los diferentes tipos de respuestas celulares al estrés genotóxico. Además de su participación en BER y reparación de roturas monocatenarias (SSB), PARP-1 parece ayudar en las rutas de unión de extremos no homólogos (NHEJ) y recombinación homóloga (HR) de la reparación de roturas bicatenarias (DSB). Véase Lucio Tentori y col., Pharmacological Research, vol. 45, n.º 2, 2002, páginas 73-85.

La inhibición de PARP puede ser una estrategia terapéutica útil no solo para el tratamiento de mutaciones de BRCA, sino también para el tratamiento de una gama más amplia de tumores que presentan una variedad de deficiencias en la ruta de HR. Además, los datos clínicos existentes (por ejemplo, Csaba Szabo y col., British Journal of Pharmacology (2018) 175:192-222) también indican que el accidente cerebrovascular, la lesión cerebral traumática, el choque circulatorio y el infarto de miocardio agudo son algunas de las indicaciones en las que se ha demostrado que la activación de PARP contribuye a la necrosis tisular y a las respuestas inflamatorias.

Hasta ahora, cuatro inhibidores de PARP, en concreto olaparib, talazoparib, niraparib y rucaparib, se han aprobado para su uso en seres humanos por autoridades normativas a nivel mundial.

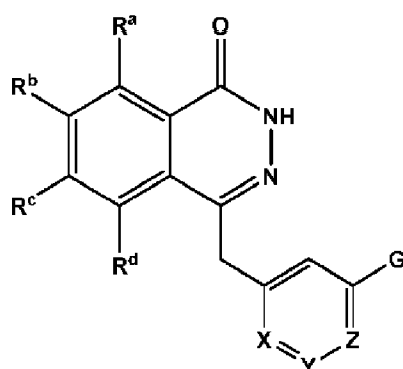
La bibliografía de patentes relacionada con inhibidores de PARP incluye las publicaciones internacionales números WO 2000/42040, WO 2001/016136, WO 2002/036576, WO 2002/090334, WO20 03/093261, WO 2003/106430, WO 2004/080976, WO 2004/087713, WO 2005/012305, WO 2005/012524, WO 2005/012305, WO 2005/012524, WO 2005/053662, WO2006/033003, WO2006/033007, WO 2006/033006, WO 2006/021801, WO 2006/067472, WO 2007/144637, WO 2007/144639, WO 2007/144652, WO 2008/047082, WO 2008/114114, WO 2009/050469, WO 2011/098971, WO 2015/108986, WO 2016/028689, WO 2016/165650, WO 2017/153958, WO 2017/191562, WO 2017/123156, WO 2017/140283, WO 2018/197463, WO 2018/038680 y WO 2018/108152.

Sigue existiendo una necesidad no cubierta de nuevos inhibidores de PARP para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos asociados con la proliferación celular, como el cáncer.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, a métodos para su preparación y a compuestos para su uso en métodos de tratamiento. En particular, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el tratamiento, la prevención y/o la mejora de enfermedades o trastornos relacionados con PARP.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

o un tautómero del mismo, un N-óxido del mismo, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C₁₋₃);

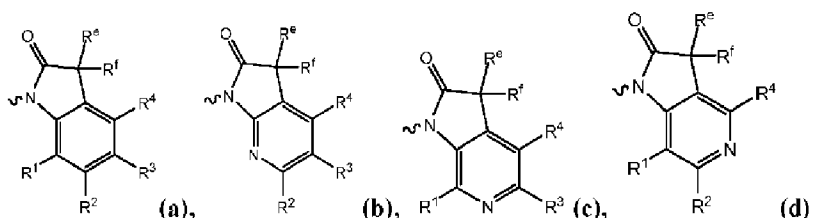
X es CR^x o N;

Y es CR^y o N;

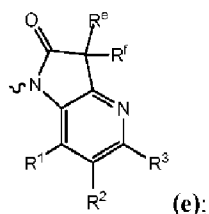
Z es CR^z o N;

R^x , R^y y R^z pueden ser iguales o diferentes y se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido;

G se selecciona de



y



(e):

en donde

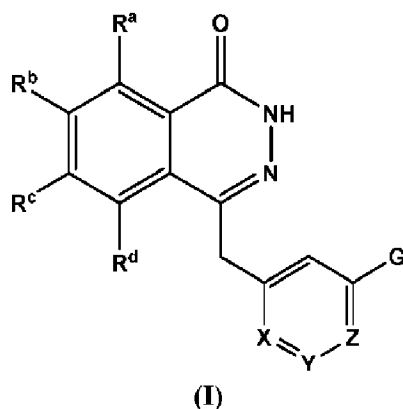
R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, haloalquilo), alcoxilo sustituido o no sustituido y -OR^g, o tanto R^e como R^f pueden estar unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico (por ejemplo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros);

R^g se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido y -(CO)R^h;

R^h se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; y

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, haloalquilo).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



o un tautómero del mismo, un N-óxido del mismo, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido;

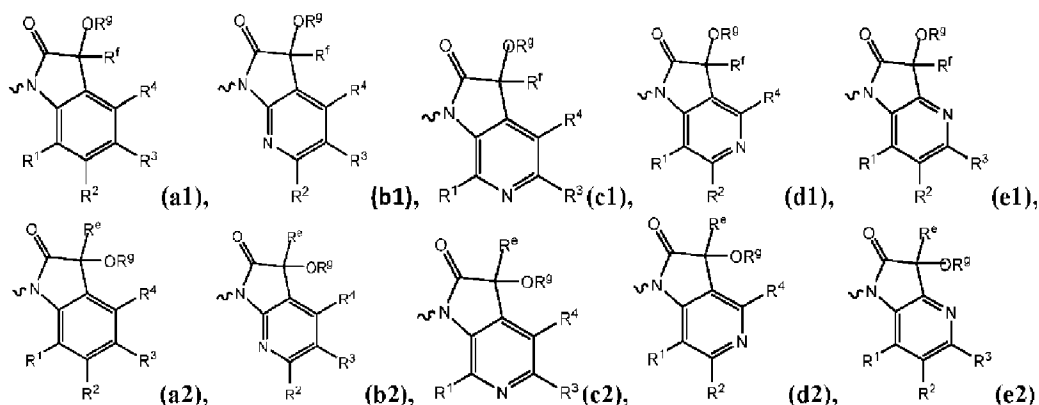
X es CR^x o N;

Y es CR^y o N;

Z es CR^z o N;

R^x , R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido;

G se selecciona de



en donde

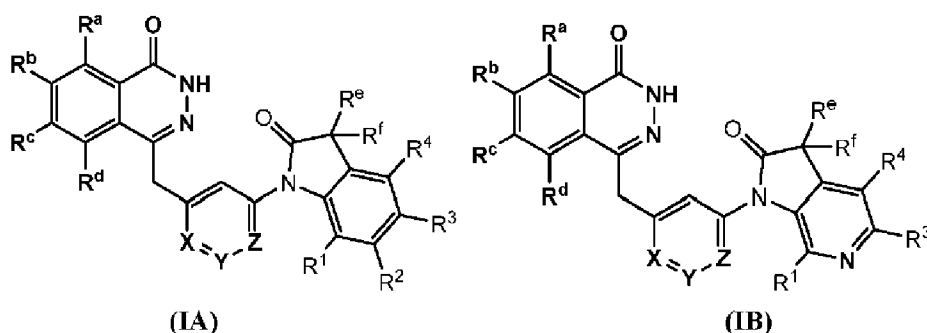
R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C_{1-3}), alcoxilo C_{1-3} sustituido o no sustituido y $-O(CO)R^h$;

R^g se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido y $-(CO)R^h$;

R^h se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido; y

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C_{1-3}).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IA) o (IB):



o un tautómero del mismo, un N-óxido del mismo, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde las variables R^a , R^b , R^c , R^d , X , Y , Z , R^e , R^f , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente con respecto al compuesto de fórmula (I).

Una realización particular es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde uno cualquiera o más de R^a , R^b , R^c y R^d es halógeno.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde uno cualquiera o más de R^a , R^b , R^c y R^d es hidrógeno.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde R^a , R^c y R^d son hidrógeno y R^b es halógeno.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde R^b es flúor o cloro.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde R^a , R^b y R^d son hidrógeno y R^c es halógeno.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde R^c es flúor o cloro.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde X , Y y Z son cada uno independientemente CH o N.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde X es CH o N.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde Y es CH o N.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde Z es CH o N.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde X es N.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde Y es N.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde Z es N.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde Y y Z son CH y X es N.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde X y Z son CH e Y es N.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde X e Y son CH y Z es N.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde Y es CH y Z es CR^z (donde R^z se define como anteriormente).

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde X e Y son CH y Z es CR^z en donde R^z es halógeno.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde X e Y son CH y Z es CR^z en donde R^z es flúor.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde Z es CH.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde X , Y y Z son CH.

Otra realización es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB), en donde R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C_{1-3}), alcoxilo C_{1-3} sustituido o no sustituido y acetiloxilo.

Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde R^e es hidroxilo, alcoxilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido o acetiloxilo.

5 Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde R^e es hidroxilo.

Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde R^f es alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido (por ejemplo, haloalquilo C₁₋₃).

10 Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde R^f es alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde R^e es hidroxilo y R^f es alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido.

15 Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde

(i) R^e y R^f son ambos hidrógeno;

20 (ii) R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido; o

(iii) tanto R^e como R^f, unidos directamente a un átomo común, están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ o anillo heterocíclico (por ejemplo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros).

25 Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde

(i) R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno o halógeno;

(ii) R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;

30 (iii) R¹, R², R³ y R⁴ son halógeno;

(iv) R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno y R² es halógeno; o

35 (v) R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es halógeno.

Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde

(i) uno cualquiera o más de R¹, R², R³ y R⁴ es flúor o cloro;

40 (ii) R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno y R² es flúor; o

(iii) R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es flúor.

45 Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde R^e y R^f son hidrógeno.

Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde R^e y R^f son metilo.

50 Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde tanto R^e como R^f, unidos directamente a un átomo común, están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico (por ejemplo, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros).

Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde uno cualquiera o más de R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan de hidrógeno y halógeno.

55 Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde uno cualquiera o más de R¹, R², R³ y R⁴ es hidrógeno.

Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde uno cualquiera o más de R¹, R², R³ y R⁴ es halógeno.

60 Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde uno cualquiera o más de R¹, R², R³ y R⁴ es flúor o cloro.

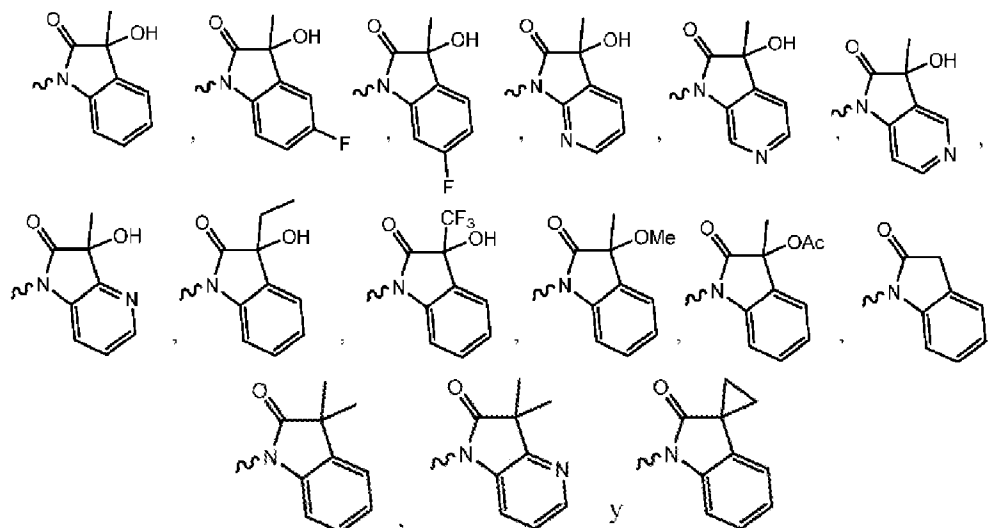
Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno y R² es halógeno.

65 Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno y R² es flúor.

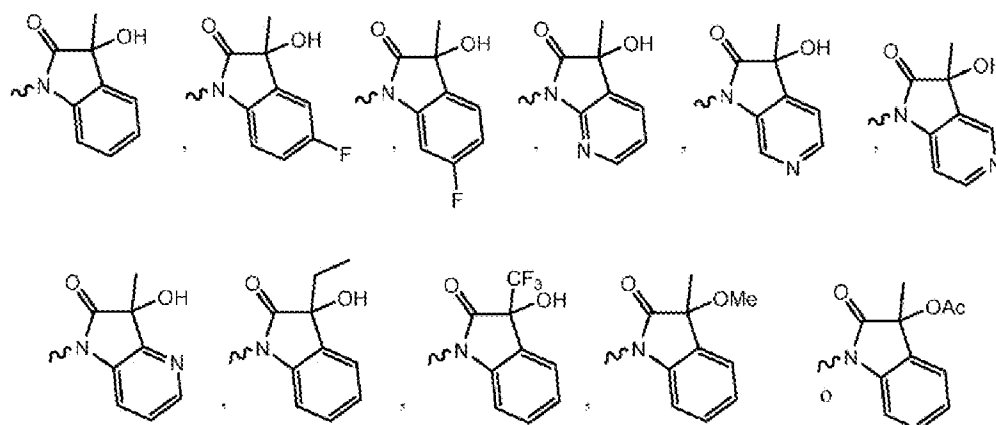
Otra realización es un compuesto de fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, en donde R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es halógeno.

Otra realización es un compuesto de fórmula (II), (IA) o (IB), en donde R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es flúor.

Otra realización es un compuesto de fórmula (II), en donde G se selecciona de



Otra realización es un compuesto de fórmula (II), en donde G se selecciona de



Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los especificados a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. No debe interpretarse que la presente invención esté limitada a estos compuestos específicos.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado de:

1. 4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
2. (R)-(+)-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
3. (S)-(-)-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
4. 4-(4-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
5. 4-((5-(3-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
6. 7-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
7. (+)-7-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
8. (-)-7-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;

ES 3 014 370 T3

9. 6-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
10. 7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 5 11. (+)-7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
12. (-)-7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 10 13. 4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
14. (+)-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
15. (-)-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 15 16. 7-fluoro-4-((5-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
17. 7-fluoro-4-((5-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 20 18. 4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
19. (-)-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
20. (+)-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 25 21. 7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
22. (-)-7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 30 23. (+)-7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
24. 7-fluoro-4-((2-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
25. 4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 35 26. (+)-4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
27. (-)-4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 40 28. 4-(3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
29. 7-fluoro-4-(4-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
30. 4-((5-(3-metoxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 45 31. 4-(3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
32. acetato de 3-metil-2-oxo-1-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)piridin-3-il)indolin-3-ilo;
- 50 33. 4-(4-fluoro-3-(2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
34. 4-(3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
35. 4-((5-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 55 36. 4-((5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
37. 4-(3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
38. 1'-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 60 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tabla 1

Ej. n.º	Estructura	Ej. n.º	Estructura	Ej. n.º	Estructura
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	

Ej. n.º	Estructura	Ej. n.º	Estructura	Ej. n.º	Estructura
31		32		33	
34		35		36	
37		38			

Aún otra realización de la presente invención es un compuesto para su uso en un método para inhibir PARP en un paciente (tal como un paciente que lo necesita) administrando al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente).

Aún otra realización de la presente invención es un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o proliferativa (por ejemplo, mediante inhibición de PARP) mediante la administración a un paciente (tal como un paciente que lo necesita) de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención.

En una realización, los compuestos de la presente invención inhiben PARP (es decir, se administra una cantidad eficaz del compuesto para inhibir PARP). En una realización, los compuestos de la presente invención inhiben PARP1 y/o PARP2 (es decir, se administra una cantidad eficaz del compuesto para inhibir PARP1 y/o PARP2).

Aún otra realización de la presente invención es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o proliferativa (por ejemplo, mediante inhibición de PARP) mediante la administración a un paciente (tal como un paciente que lo necesita) de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, en combinación (simultánea o secuencialmente) con al menos otro agente antiinflamatorio, inmunomodulador y/o anticancerígeno.

Los compuestos de fórmula (I), y ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de enfermedades o trastornos asociados con PARP, en particular la mejora de enfermedades o trastornos mediados por PARP, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades o trastornos inflamatorios, enfermedades o trastornos autoinmunitarios y cáncer y otras enfermedades o trastornos proliferativos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo, pero sin limitarse a:

- carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovarios, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;
- tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett;
- tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
- tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y

- otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

Los compuestos de la presente invención como moduladores de la apoptosis son útiles en el tratamiento de cáncer (incluyendo, pero sin limitarse a, los tipos mencionados anteriormente en la presente memoria), infecciones virales (incluyendo, pero sin limitarse a, herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus de Sindbis y adenovirus), la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo, pero sin limitarse a, lupus sistémico, eritematoso, glomerulonefritis de origen autoinmunitario, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y diabetes mellitus autoinmunitaria), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero sin limitarse a, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero sin limitarse a, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor provocado por cáncer.

Los compuestos de la presente invención pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento de infecciones virales (incluyendo, pero sin limitarse a, VIH, virus del papiloma humano, herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus de Sindbis y adenovirus).

Los compuestos de la presente invención son útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo o bien bloqueando el acontecimiento mutágeno iniciador o bien bloqueando la progresión de células premalignas que ya han experimentado una lesión o inhibiendo la recidiva tumoral. Los compuestos descritos en la presente memoria también son útiles para inhibir la angiogénesis y la metástasis tumorales. Una realización de la presente invención es un método de inhibición de la angiogénesis o metástasis tumoral en un paciente (tal como un paciente que lo necesita) mediante la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención.

Otra realización de la presente invención es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario (por ejemplo, una enfermedad autoinmunitaria), una enfermedad o trastorno que implica inflamación (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias, esclerosis múltiple, uveítis y trastornos del sistema inmunitario), cáncer u otra enfermedad proliferativa, una enfermedad o trastorno hepático, o una enfermedad o trastorno renal. El método incluye administrar a un paciente (tal como un paciente que lo necesita) una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención.

Los ejemplos de trastornos inmunitarios incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis, osteoartritis, asma, enfermedad muscular inflamatoria, enfermedad alérgica (por ejemplo, rinitis alérgica), vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos), rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, tiroiditis (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto y autoinmunitaria), miastenia grave, anemia hemolítica autoinmunitaria, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis crónica recidivante, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

En una realización, los compuestos descritos en la presente memoria se usan como inmunosupresores para prevenir rechazos de injertos de trasplante, rechazo de trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre, otras células y tejidos) y enfermedad de injerto contra huésped. En otras realizaciones, los rechazos de injertos de trasplante son el resultado de trasplantes de tejidos u órganos. En realizaciones adicionales, la enfermedad de injerto contra huésped resulta de trasplante de médula ósea o células madre. Una realización es un método para prevenir o reducir el riesgo de rechazo de injerto de trasplante, rechazo de trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre, otras células y tejidos) o enfermedad de injerto contra huésped mediante la administración a un paciente (tal como un paciente que lo necesita) de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con tratamientos anticancerígenos conocidos, tales como, por ejemplo, pero sin limitarse a, radioterapia o con agentes citostáticos, citotóxicos o anticancerígenos, tales como, por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes de interacción con el ADN, tales como cisplatino o doxorubicina; inhibidores de topoisomerasa II, tales como etopósido; inhibidores de topoisomerasa I tales como CPT-11 o topotecán; agentes que interactúan con tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o los epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), ya sea de origen natural o sintético; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de timidilatosintasa, tales como 5-fluorouracilo; y antimetabolitos, tales como metotrexato, otros inhibidores de tirosina cinasa tales como Iressa y OSI-774; inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de EGF; inhibidores de VEGF; inhibidores de CDK; inhibidores de HDAC, inhibidores de SRC; inhibidores de c-Kit; inhibidores de Her1/2 y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores de factor de crecimiento tales como erbitux (EGF) y herceptina (Her2) y otros moduladores de proteína cinasa, o cualquier combinación de los anteriores.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con uno o más fármacos antiinflamatorios esteroideos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o derivados antiinflamatorios selectivos inmunitarios (ImSAID).

5 En otro aspecto, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención (tales como un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más principios activos adicionales identificados en la presente memoria, tales como otros agentes anticancerígenos.

10 En una realización, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de cáncer en un paciente (tal como un paciente que lo necesita) mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son eficaces para tratar tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, leucemias mielógenas agudas, leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica. Los compuestos de la presente invención también son eficaces para tratar carcinoma de vejiga, carcinoma de mama, carcinoma de colon, carcinoma de riñón, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, tumores de origen mesenquimatoso, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, tumores del sistema nervioso central y periférico, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de leucemia en un paciente (tal como un paciente que lo necesita) mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son eficaces para tratar carcinoma de mama, cáncer de ovarios, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas o cáncer de estómago.

Descripción detallada de la invención

35 Tal como se usan en la presente memoria, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Además, muchos de los grupos definidos en la presente memoria pueden estar opcionalmente sustituidos. La lista de sustituyentes en la definición es a modo de ejemplo y no debe interpretarse como limitativa de los sustituyentes definidos en otra parte de la memoria descriptiva.

40 El término “alquilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene desde uno hasta ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). El término “alquilo C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono. El término “alquilo C₁₋₄” se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente que tiene hasta 4 átomos de carbono. En circunstancias apropiadas, el término “alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo como se mencionó anteriormente que es bivalente.

El término “alqueno”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada o ramificada que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. El término “alqueno (C₂₋₆)” se refiere a un grupo alqueno tal como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término “alquino”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene en el intervalo de 2 hasta 12 átomos de carbono (prefiriéndose actualmente radicales que tienen en el intervalo de 2 hasta 10 átomos de carbono), por ejemplo, etinilo, propinilo y butinilo. El término “alquino (C₂₋₆)” se refiere a un grupo alquino tal como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

60 El término “alcoxilo”, a menos que se especifique lo contrario, indica un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo tal como se definió anteriormente unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. El término “alcoxilo sustituido” se refiere a un grupo alcoxilo en donde el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido) en donde el término “alquilo sustituido” es el mismo que el definido anteriormente para “alquilo”). Por ejemplo, “alcoxilo” se refiere al grupo -O-alquilo, que incluye desde 1 hasta 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de las mismas unido a la estructura original a través del oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, ciclopropiloxilo y ciclohexiloxilo.

El término “cicloalquilo”, a menos que se especifique lo contrario, indica un sistema de anillo no aromático mono o multicíclico de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos

5 cíclicos en puente y grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo. El término “cicloalquilo (C₃₋₈)” se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se definió anteriormente que tiene hasta 8 átomos de carbono.

El término “cicloalquilalquilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que contiene en el intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono unido directamente a un

10 grupo alquilo que luego se unen a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.

El término “cicloalquenilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a radicales que contienen un anillo cíclico que contienen en el intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono con al menos un doble

15 enlace carbono-carbono, tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. El término “cicloalquenilalquilo” se refiere a un grupo cicloalquenilo directamente unido a un grupo alquilo que luego se unen a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término “arilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a radicales aromáticos que tienen en el

20 intervalo de 6 hasta 20 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

El término “arilalquilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente unido directamente a un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, -CH₂C₆H₅ y -C₂H₅C₆H₅.

El término “anillo heterocíclico”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de

25 nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo mono, bi, tri o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, en puente o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre del radical de anillo heterocíclico pueden estar

30 opcionalmente oxidados hasta diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término “heterociclilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de anillo heterocíclico tal como se definió anteriormente. El radical de anillo heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en

35 cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término “heterocicilalquilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de anillo heterocíclico tal como se definió anteriormente unido directamente a un grupo alquilo. El radical heterocicilalquilo puede estar

40 unido a la estructura principal en un átomo de carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de tales radicales heterocicilalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término “heteroarilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un anillo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos de anillo. El

50 heteroarilo puede ser un sistema de anillo mono, bi o tricíclico. Los ejemplos de tales radicales de “anillo heterocíclico” o “heteroarilo” incluyen, pero no se limitan a, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizinilo, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piridazinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo e isocromanilo. El

60 radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. El término “heteroarilo sustituido” también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como los N-óxidos de piridinilo.

El término “heteroarilalquilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de anillo heteroarilo tal como se definió anteriormente unido directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura

65 principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término “anillo cíclico” se refiere a un anillo cíclico que contiene de 3 a 10 átomos de carbono.

El término “sustituido”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico-alquilo sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, -COOR^t, -C(O)R^v, -C(S)R^v, -C(O)NR^u, -C(O)ONR^u, -NR^u, -NR^uCOR^v, -N(R^u)SOR^u, -N(R^u)SO₂R^u, -(=N-N(R^u)), -NR^uC(O)OR^u, -NR^uR^u, -NR^uC(O)R^u, -NR^uC(S)R^u, -NR^uC(S)NR^u, -SONR^u, -SO₂NR^u, -OR^t, -OR^tC(O)NR^u, -OR^tC(O)OR^u, -OC(O)R^t, -OC(O)NR^u, -R^uNR^uC(O)R^v, -R^uOR^u, -R^uC(O)OR^u, -R^uC(O)NR^u, -R^uC(O)R^u, -R^uOC(O)R^u, -SR^t, -SOR^t, -SO₂R^t y -ONO₂, en donde R^t, R^u y R^v en cada uno de los grupos anteriores pueden ser hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o anillo heterocíclico-alquilo sustituido, o dos cualesquiera de R^t, R^u y R^v pueden estar unidos para formar un anillo de 3-10 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^q (donde R^q puede ser hidrógeno o alquilo C₁₋₆) o S. La sustitución o las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de un compuesto estable o químicamente viable. El término estable, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a los compuestos o la estructura que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, preferiblemente, su recuperación, purificación e incorporación en una composición farmacéutica. Los sustituyentes de los grupos “sustituidos” anteriormente mencionados no pueden estar adicionalmente sustituidos. Por ejemplo, cuando el sustituyente en “alquilo sustituido” es “arilo sustituido”, el sustituyente en “arilo sustituido” no puede ser “alqueno sustituido”.

El término “halo”, “haluro” o, alternativamente, “halógeno” significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno”, “haloalquino” y “haloalcoilo” incluyen estructuras de alquilo, alqueno, alquino y alcoilo que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos “fluoroalquilo” y “fluoroalcoilo” incluyen grupos haloalquilo y haloalcoilo, respectivamente, en los que el halo es flúor.

El término “grupo protector” o “PG” se refiere a un sustituyente que se emplea para bloquear o proteger una funcionalidad particular. Otros grupos funcionales del compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un “grupo protector de amino” es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CbZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un “grupo protector de hidroxilo” se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo y sililo. Un “grupo protector de carboxilo” se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo y nitroetilo. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a estereoquímica absoluta, como (R) o (S). Se pretende que las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos incluyan todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los ejemplos no limitativos de mezclas intermedias incluyen, por ejemplo, una mezcla de isómeros en una razón de 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 ó 22:78. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos E y Z.

El término “tautómeros”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que se caracterizan por una interconversión relativamente fácil de formas isoméricas en equilibrio. Se pretende que estos isómeros estén cubiertos por esta invención. Los “tautómeros” son isómeros estructuralmente distintos que se convierten unos en otros por tautomerización. La “tautomerización” es una forma de isomerización e incluye la tautomerización prototrópica o por desplazamiento de protones, que se considera un subconjunto de la química de ácido-base. La “tautomerización prototrópica” o “tautomerización por desplazamiento de protones” implica la migración de un protón acompañada de cambios en el orden de los enlaces, a menudo el intercambio de un enlace sencillo con un enlace doble adyacente. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en disolución), se puede alcanzar un equilibrio químico de los tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización de ceto-enol. Un ejemplo específico de tautomerización de ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-

hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización de fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización de fenol-ceto es la interconversión de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona.

Un “grupo o átomo saliente” es cualquier grupo o átomo que, en las condiciones de reacción, se escindiría del material de partida, fomentando así la reacción en un sitio específico. Ejemplos adecuados de tales grupos, a menos que se especifique lo contrario, son átomos de halógeno y grupos mesiloxilo, p-nitrobencensulfoniloxilo y tosiloilo.

El término “profármaco” se refiere a un compuesto, que es un precursor inactivo de un compuesto, convertido en su forma activa en el cuerpo mediante procesos metabólicos normales. El diseño de profármacos se comenta de manera general en Hardma, y col. (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª ed., págs. 11-16 (1996). Se proporciona un análisis exhaustivo en Higuchi, y col., Prodrugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ASCD Symposium Series, y en Roche (ed.), Biorreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Como ilustración, los profármacos se pueden convertir en una forma farmacológicamente activa mediante la hidrólisis de, por ejemplo, un enlace éster o amida, introduciendo o exponiendo así un grupo funcional en el producto resultante. Los profármacos pueden diseñarse para reaccionar con un compuesto endógeno para formar un conjugado soluble en agua que mejore adicionalmente las propiedades farmacológicas del compuesto, por ejemplo, una mayor semivida en circulación. Alternativamente, los profármacos pueden diseñarse para experimentar una modificación covalente en un grupo funcional, por ejemplo, con ácido glucurónico, sulfato, glutatión, aminoácidos o acetato. El conjugado resultante puede inactivarse y excretarse en la orina, o hacerse más potente que el compuesto original. Los conjugados de alto peso molecular también pueden excretarse en la bilis, someterse a escisión enzimática y liberarse de nuevo a la circulación, aumentando así de manera efectiva la semivida biológica del compuesto originalmente administrado.

El término “éster” se refiere a un compuesto que se forma por reacción entre un ácido y un alcohol con eliminación de agua. Un éster puede representarse mediante la fórmula general RCOOR' .

Además, la presente invención también incluye compuestos que difieren tan sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente, por ejemplo, la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C .

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen, por ejemplo, sales derivadas de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn; sales de bases orgánicas tales como N,N'-diacetiletildiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, diciclohexilamina, metformina, bencilamina, trietilamina, y tiamina; bases quirales tales como alquilfenilamina, glicinol y fenilglicinol; sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, omitina, lisina, arginina y serina; sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con haluros de alquilo, sulfatos de alquilo tales como MeI y $(\text{Me})_2\text{SO}_4$; aminoácidos no naturales tales como isómeros D o aminoácidos sustituidos; guanidina; y guanidina sustituida en donde los sustituyentes se seleccionan de nitro, amino, alquilo, alqueno, alquino, sales de amonio o amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales pueden incluir sales de adición de ácido, cuando sea apropiado, que son sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, halohidratos (por ejemplo, clorhidratos), acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbato, glicerofosfatos y cetoglutaratos.

Cuando se usan intervalos en la presente memoria para propiedades físicas, tales como el peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas de los mismos. El término “aproximadamente” cuando hace referencia a un número o un intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar, por ejemplo, entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico mencionado. El término “que comprende” (y términos relacionados tales como “comprender” o “comprende” o “que tiene” o “que incluye”) incluye aquellas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o procedimiento, o similares, que “consisten en” o “consisten esencialmente en” las características descritas.

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todas partes: SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH = virus de inmunodeficiencia humana; las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas.

El término “proliferación celular” se refiere a un fenómeno mediante el cual el número de células ha cambiado como resultado de la división. Este término también abarca el crecimiento celular mediante el cual la morfología celular ha cambiado (por ejemplo, aumentado de tamaño) de manera compatible con una señal proliferativa.

El término “administración conjunta”, “administrado en combinación con” y sus equivalentes gramaticales, tal como se usan en la presente memoria, abarcan la administración de dos o más agentes a un animal de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La administración conjunta incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes.

El término “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria que es suficiente para mostrar la aplicación prevista, incluyendo, pero sin limitarse al tratamiento de la enfermedad, tal como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*), o del sujeto y el estado patológico que se esté tratando, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad del estado patológico, la forma de administración y similares, lo que puede determinar fácilmente un experto habitual en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células diana, por ejemplo, la reducción de la adhesión plaquetaria y/o la migración celular. La dosis específica variará según el compuesto elegido, el régimen de dosificación a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, el tiempo de administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración física en donde se transporta. En una realización, la cantidad de compuesto administrada oscila desde aproximadamente 0,1 mg hasta 5 g, desde aproximadamente 1 mg hasta 2,0 g, desde aproximadamente 100 mg hasta 1,5 g, desde aproximadamente 200 mg hasta 1,5 g, desde aproximadamente 400 mg hasta 1,5 g y desde aproximadamente 400 mg hasta 1,0 g.

Como se usa en la presente memoria, los términos “tratamiento”, “tratar” o “mejora” se usan de manera intercambiable. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo, pero sin limitarse a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente aún pueda estar afectado por el trastorno subyacente. Para obtener un beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que presenta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque es posible que no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

Un “efecto terapéutico”, tal como se usa ese término en la presente memoria, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describió anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o estado, retrasar o eliminar la aparición de los síntomas de una enfermedad o estado, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o estado, o cualquier combinación de los mismos.

El término “sujeto” o “paciente” se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano. Los métodos descritos en la presente memoria pueden ser útiles tanto en aplicaciones terapéuticas humanas como veterinarias (por ejemplo, perros, gatos, vacas, ovejas, cerdos, caballos, cabras, pollos, pavos, patos y gansos).

En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero y, en algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

“Radioterapia”, tal como se usa en la presente memoria, significa exponer a un paciente, usando métodos y composiciones de rutina conocidos por el profesional, a emisores de radiación tales como radionúclidos emisores de partículas alfa (por ejemplo, radionúclidos de actinio y torio), emisores de radiación de baja transferencia lineal de energía (LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio 89 y samario 153-EDTMP) o radiación de alta energía, incluyendo, sin limitación, rayos X, rayos gamma y neutrones.

El término “excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, uno o más diluyentes adecuados, cargas, sales, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes/saborizantes, portadores, tampones, estabilizantes, solubilizantes y combinaciones de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas de la invención. También se pueden incorporar principios activos suplementarios en las composiciones.

Cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria se puede aplicar a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. “*In vivo*” significa dentro de un individuo vivo, tal como dentro de un animal o ser humano o en el cuerpo de un sujeto. En este contexto, los métodos de la invención pueden usarse terapéutica o profilácticamente en un individuo. “*Ex vivo*” o “*in vitro*” significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* incluyen cultivos celulares *in vitro* y muestras biológicas incluyendo, pero sin limitarse a, muestras de líquido o tejido obtenidas de individuos. Tales muestras se pueden obtener mediante métodos conocidos en la técnica. Las muestras de líquidos biológicos a modo de ejemplo incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Las muestras de tejido a modo de ejemplo incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, la invención puede usarse para una variedad de propósitos, incluyendo propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, la invención puede usarse *ex vivo* o *in vitro* para determinar el calendario óptimo y/o la dosificación de administración de un inhibidor de PARP para una indicación, tipo de célula, individuo y otros parámetros dados. La información obtenida de tal uso puede usarse con fines experimentales o de diagnóstico o en la clínica para

establecer protocolos para el tratamiento in vivo. Otros usos *ex vivo* para los que la invención puede ser adecuada se describen a continuación o resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención. La composición farmacéutica puede incluir uno o más principios activos adicionales como se describe en la presente memoria. La composición farmacéutica se puede administrar para cualquiera de los trastornos descritos en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas objeto se formulan normalmente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención como principio activo. Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas contienen un compuesto de la presente invención como principio activo y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas y diluyentes sólidos inertes, diluyentes, incluyendo disoluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con uno o más de otros agentes, que también se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Cuando se desee, los compuestos objeto y otro(s) agente(s) pueden mezclarse en una preparación o ambos componentes pueden formularse en preparaciones separadas para usarlos en combinación por separado o al mismo tiempo.

Los métodos incluyen la administración de un compuesto de la presente invención por sí mismo o en combinación como se describe en la presente memoria, y en cada caso incluir opcionalmente uno o más diluyentes adecuados, cargas, sales, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes/saborizantes, portadores, excipientes, tampones, estabilizantes, solubilizantes y combinaciones de los mismos.

En la técnica se conocen preparaciones de diversas composiciones farmacéuticas. Véase, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, tercera edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, novena edición, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, décima edición, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, trigésimo segunda edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999).

Los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía que permita la administración de los compuestos al sitio de acción, tal como vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión), administración tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, mediante administración local mediante catéter o endoprótesis o mediante inhalación. Los compuestos también se pueden administrar por vía intraadiposa o intratecal.

Las composiciones se pueden administrar en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, o pueden estar en polvo seco, tal como en forma liofilizada. Las composiciones farmacéuticas se pueden envasar en formas convenientes para la administración, incluyendo, por ejemplo, formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, sobres, sellos, gelatinas, papeles, comprimidos, cápsulas, supositorios, gránulos, pastillas, trociscos y pastillas para chupar. El tipo de envase dependerá generalmente de la vía de administración deseada. También se contemplan formulaciones implantables de liberación sostenida, al igual que formulaciones transdérmicas.

Método de tratamiento

La presente invención también proporciona compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en un método para tratar estados patológicos, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades asociadas con la sobreexpresión de PARP y/o debidas a un exceso de PARP.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria comprenden administrar al sujeto (tal como un sujeto que lo necesita) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio, incluyendo enfermedades autoinmunitarias en un mamífero. El método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Se apreciará que los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria son útiles en los campos de la medicina humana y la medicina veterinaria. Por lo tanto, el individuo a tratar puede ser un mamífero, preferiblemente un ser humano, u otro animal. Para fines veterinarios, los individuos incluyen, pero no se limitan a, animales de granja incluyendo vacas, ovejas, cerdos, caballos y cabras; animales de compañía como perros y gatos; animales exóticos y/o de zoológico; animales de laboratorio incluyendo ratones, ratas, conejos, cobayas y hámsteres; y aves de corral como pollos, pavos, patos y gansos.

La invención también se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, el método se refiere al tratamiento de cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de piel, de ojos, retinoblastoma, melanoma intraocular, de cavidad oral y orofaringe, de vejiga, gástrico, de estómago, de páncreas, de vejiga, de mama, de cuello uterino, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovarios, de próstata, colorrectal, de esófago, de testículos, de ginecológico, de tiroides, de SNC, de SNP, relacionado con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), la reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

La invención también se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, dicho método es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía prematura, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

Los pacientes que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención según los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado psoriasis; reestenosis; aterosclerosis; HPB; cáncer de mama, tal como un carcinoma ductal en el tejido ductal de una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovarios, incluyendo tumores de ovarios epiteliales tales como adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado del ovario a la cavidad abdominal; cáncer uterino; cáncer de cuello uterino, tal como adenocarcinoma epitelial del cuello uterino, incluyendo carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata seleccionado de los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer de páncreas, tal como carcinoma epitelioide en el tejido del conducto pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como un carcinoma de células de transición en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células de transición), tumores en las células uroteliales que recubren la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y cánceres de células pequeñas; leucemias tales como leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (LLC), mieloma múltiple (MM) y síndrome mielodisplásico (MDS); cáncer de huesos; cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas no diferenciados de células grandes, y cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de piel tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una estado de la piel que a veces se convierte en carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (ojo); cáncer de hígado primario (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con el SIDA tal como linfoma difuso de células B grandes, linfoma inmunoblástico de células B y linfoma de células pequeñas no escindidas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus, incluyendo virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-I) y leucemia/linfoma de células T en adultos; y virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino; cánceres del sistema nervioso central (SNC), tales como tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (SNP) tales como neuromas acústicos y tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (MPNST), incluyendo neurofibromas y los schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno y tumor mülleriano mixto maligno; cáncer de cavidad oral y orofaringe, tal como cáncer de hipofaringe, cáncer de laringe, cáncer de nasofaringe y cáncer de orofaringe; cáncer de estómago, tal como linfomas, tumores del estroma gástrico y tumores carcinoides; cáncer testicular, tal como tumores de células germinales (TCG), que incluyen seminomas y no seminomas, y tumores del estroma gonadal, que incluyen tumores de células de Leydig y los tumores de células de Sertoli; cáncer del timo, tales como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, carcinoides o tumores carcinoides; cáncer rectal y cáncer de colon.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos para tratar una enfermedad oftálmica administrando uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria al ojo de un sujeto.

La presente invención proporciona además compuestos para su uso en métodos de inhibición de PARP poniendo en contacto una PARP con una cantidad de un compuesto de la presente invención suficiente para inhibir la actividad de la enzima PARP. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la enzima PARP poniendo en contacto una enzima PARP con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la enzima PARP. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la enzima PARP. Dicha inhibición puede tener lugar en disolución, en una célula que

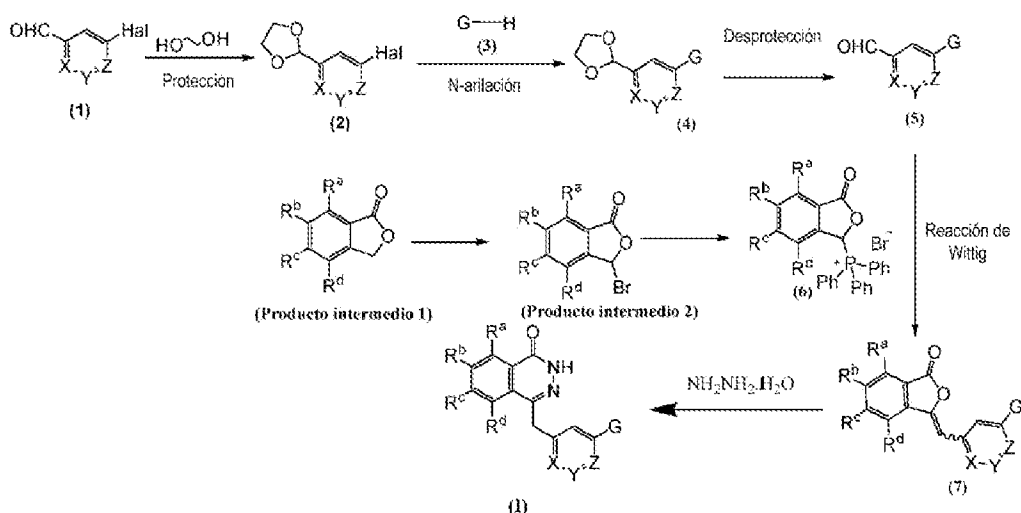
expresa una o más enzimas PARP, en un tejido que comprende una célula que expresa PARP o en un organismo que expresa PARP. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de PARP en un animal (incluyendo mamíferos tales como los seres humanos) poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de la enzima PARP en dicho animal.

La siguiente metodología general descrita en la presente memoria proporciona la manera y el procedimiento de preparación y uso de los compuestos de la presente invención y es ilustrativa más que limitativa. También se pueden idear modificaciones adicionales de la metodología proporcionada y, además, nuevos métodos para lograr y cumplir el propósito de la invención. En consecuencia, debe entenderse que puede haber otras realizaciones que estén dentro del espíritu y alcance de la invención tal como se define en la memoria descriptiva de la presente memoria.

Métodos generales de preparación

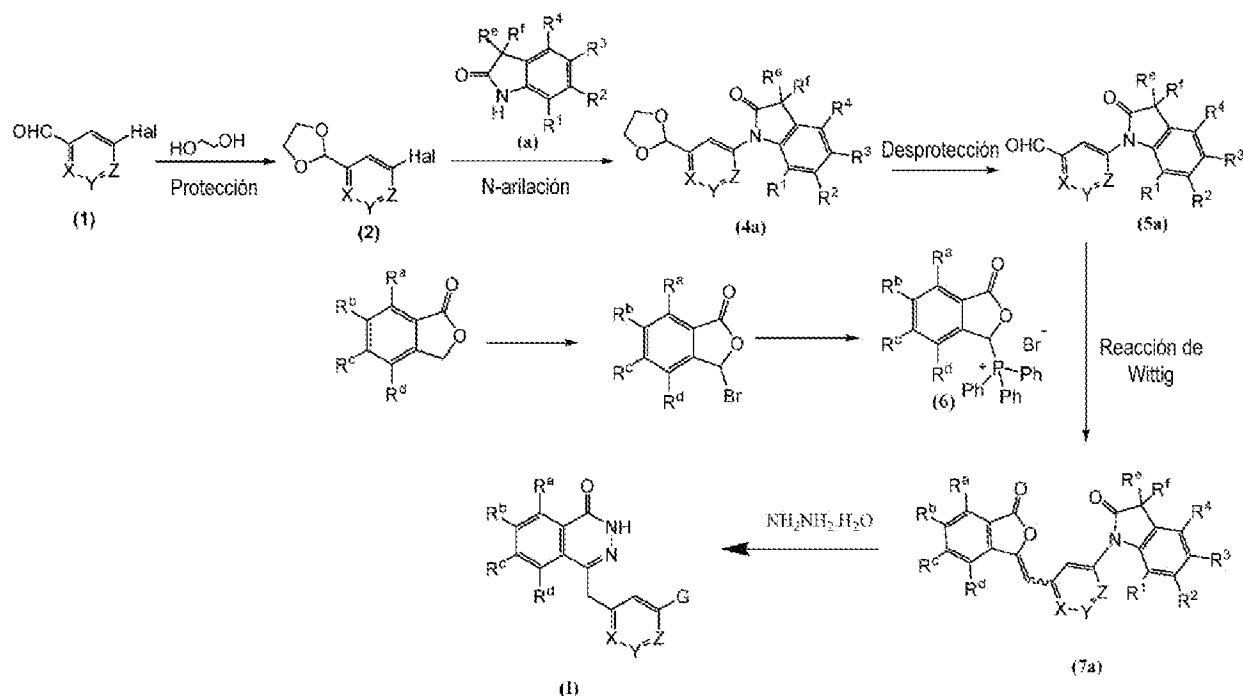
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos. A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que las variables (por ejemplo, X, Y, Z, G, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R¹, R², R³ y R⁴), cuando se usan en las siguientes fórmulas, representan los grupos descritos anteriormente en relación con los compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IB). Estos métodos se pueden aplicar de manera similar a otros compuestos de fórmulas como las proporcionadas anteriormente en la presente memoria con o sin modificación.

Esquema 1



Un compuesto de fórmula (1) que es un aldehído puede protegerse usando un grupo protector (PG), tal como mediante reacción con 1,2-etanodiol, para obtener el acetal (2). Un compuesto de fórmula (3) (G-H) puede N-arilarse con acetal (2) usando condiciones de reacción de tipo Buchwald para obtener un compuesto de fórmula (4). El acetal de fórmula (4) se puede desproteger para proporcionar el aldehído de fórmula (5) usando ácidos adecuados tales como ácido clorhídrico. El aldehído de fórmula (5) se puede hacer reaccionar con una sal de Wittig de fórmula (6) para dar la olefina de fórmula (7). La olefina de fórmula (7) se puede hacer reaccionar con hidrato de hidrazina para formar el compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (6) se puede preparar bromando el compuesto (producto intermedio 1), tal como con N-bromosuccinimida, para formar el compuesto (producto intermedio 2) y haciéndolo reaccionar con trifetilfosfina. El compuesto de fórmula (I) se puede convertir en una sal mediante métodos conocidos en la técnica. Este esquema se ilustra a continuación como esquema 1A, ilustración 1 e ilustración 2.

Esquema 1A



En el esquema 1A, un compuesto de fórmula (1) (en donde X, Y, Z se seleccionan independientemente de CH o N) que es un aldehído puede protegerse, tal como mediante reacción con 1,2-etanodiol, para obtener el acetal (2). Un compuesto de fórmula (a) (en donde R^e se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo, R^f se selecciona de hidroxilo, acetiloxilo o metoxilo, y R¹-R⁴ se definen como se describe en la presente memoria) se puede N-arilar con acetal (2) usando condiciones de reacción de tipo Buchwald para obtener un compuesto de fórmula (4a). El acetal de fórmula (4a) se puede desproteger para proporcionar el aldehído de fórmula (5a) usando ácidos adecuados tales como ácido clorhídrico. El aldehído de fórmula (5a) se puede hacer reaccionar con una sal de Wittig de fórmula (6) (en donde R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno o halógeno) para dar la olefina de fórmula (7a). La olefina de fórmula (7a) puede reaccionar con hidrato de hidrazina para formar el compuesto de fórmula (I).

De manera similar, se puede usar un compuesto de fórmula (b), (c), (d) o (e) en lugar de un compuesto de fórmula (a) en el esquema 1A para preparar compuestos de fórmula (I). Este esquema se ilustra a continuación como ilustración 1.

Ilustración 1

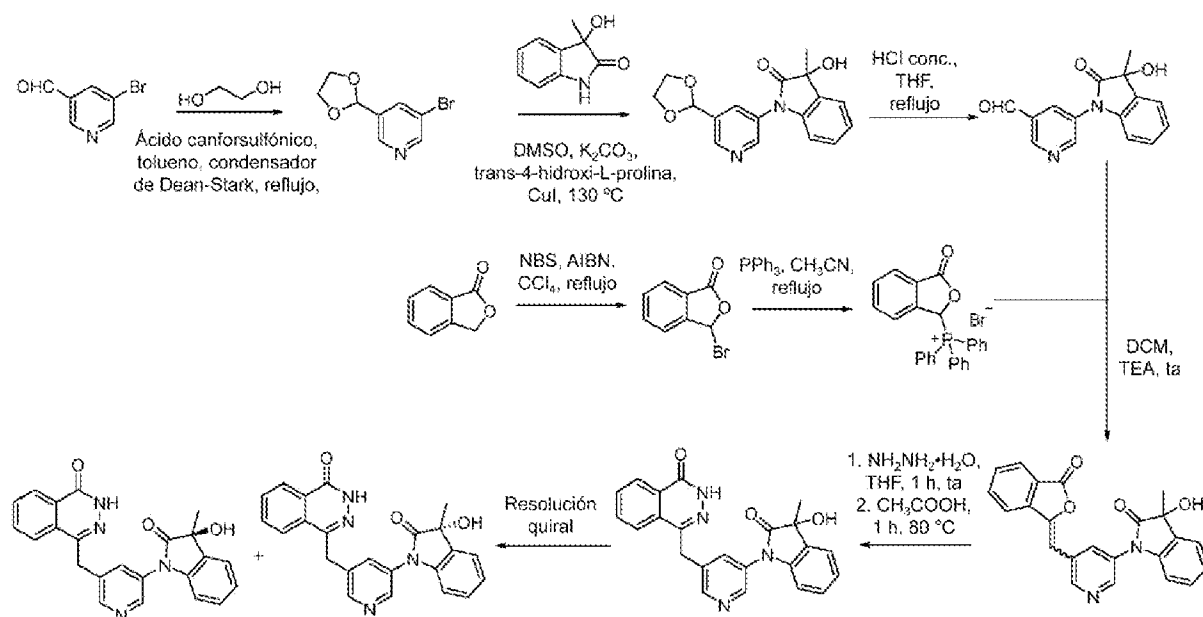
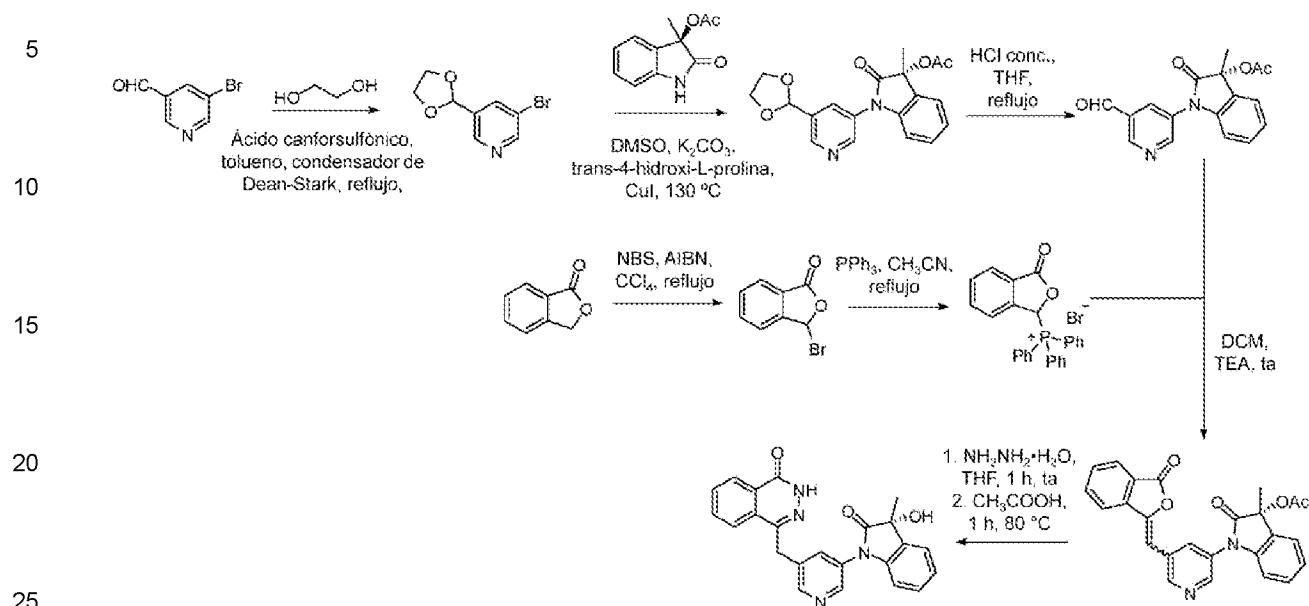


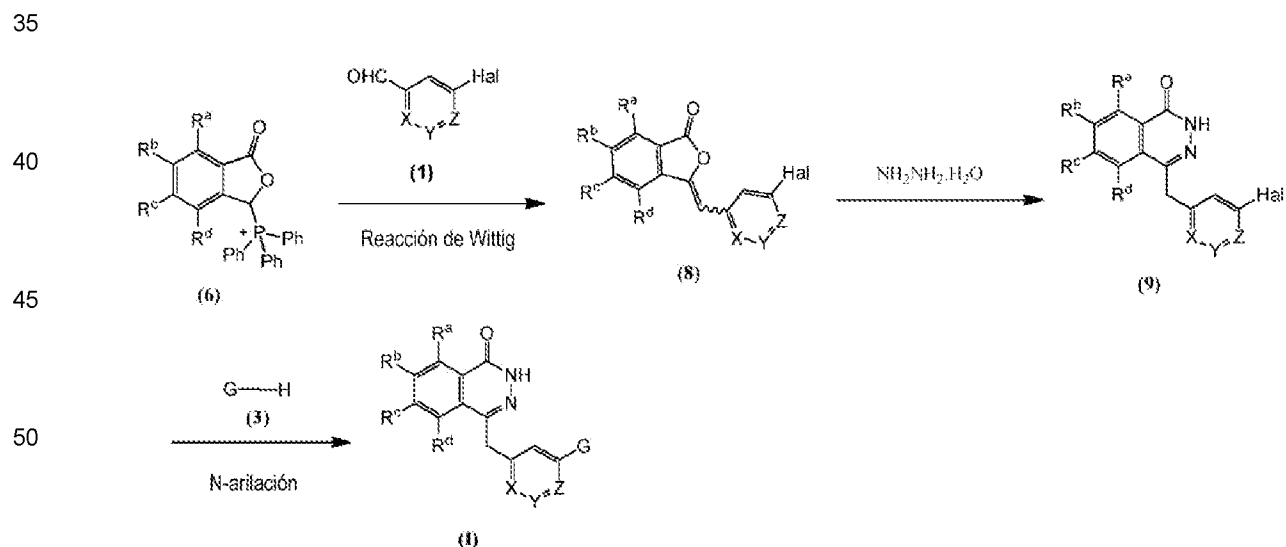
Ilustración 2



Se pueden usar metodologías similares con ciertas modificaciones conocidas por los expertos en la técnica para sintetizar el compuesto de fórmula (I) en donde debe entenderse que todas las variables representan los grupos descritos anteriormente usando productos intermedios y reactivos adecuados.

A continuación en el esquema 2 se proporciona aún otro método para preparar los compuestos de fórmula (I).

Esquema 2



Un compuesto de fórmula (1) se puede hacer reaccionar con una sal de Wittig de fórmula (6) para dar una olefina de fórmula (8). La olefina de fórmula (8) se puede hacer reaccionar con hidrato de hidrazina para formar el compuesto de fórmula (9), que se puede someter a N-arilación con un compuesto de fórmula (3) usando condiciones de reacción de tipo Buchwald para obtener un compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (I) se puede convertir en una sal mediante métodos conocidos en la técnica.

Datos experimentales

Procedimiento general 1 para la reacción de acoplamiento de Buchwald: Se disolvieron haluro de arilo (1 eq), oxindoles (2-hidroxiindoles) y derivados relacionados o heterociclos que contienen NH (1 eq), trans-4-hidroxi-L-prolina (0,4 eq) y carbonato de potasio (1 eq) en DMSO (6 vol) y se desgasificaron con nitrógeno durante 15 min. Se añadió

yoduro de cobre (I) (0,2 eq) a la mezcla anterior y se desgasificó nuevamente durante 15 min. Tras la desgasificación, se calentó la mezcla de reacción hasta 130 °C y se agitó durante 4 h a la misma temperatura. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con MeOH:DCM (1:9) para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para obtener un producto N-arilado.

Procedimiento general 2 para la reacción de Wittig: Se disolvieron aldehído (1 eq) y sal de Wittig (1 eq) en diclorometano (100 vol). Se añadió trietilamina (2 eq) a esta mezcla. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se separó la fase orgánica. La evaporación de la fase orgánica en un rotavapor proporcionó la olefina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general 3 para la formación de ftalazinona: Se disolvieron olefina (1 eq) e hidrato de hidrazina (1,2 eq) en THF (15 vol). Se agitó esta mezcla a t.a. durante 1 h. Después de 1 h se añadió ácido acético (0,5 eq) y se sometió la mezcla de reacción a reflujo a 80 °C. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con una mezcla de MeOH y DCM (1:9). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash o en columna usando una mezcla adecuada de MeOH y DCM.

Procedimiento general 4 para la separación quiral de productos intermedios y ejemplos racémicos: Los productos intermedios y ejemplos quirales que se obtuvieron mediante síntesis en formas racémicas se pueden separar para dar los enantiómeros puros usando la siguiente separación quiral preparativa mediante métodos de HPLC adecuados. Usando los siguientes métodos, los ejemplos 2, 3, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 19, 20, 22 y 23 se pueden resolver para dar enantiómeros puros.

Método preparativo 1:

Columna	: CHIRALCEL OJ-H, (250 X 30) mm, 5 micrómetros
Fase móvil	: Hexanos/EtOH/MeOH/DEA / 80/10/10/0,1 v/v/v/v
Velocidad de flujo	: 40 ml/min
Detección	: UV 210 nm
Temperatura	: 25 °C
Conc. de alimentación	: 10 mg/ml
Vol. de iny.	: 5 ml (en columna: 50 mg)
Tiempo de ejecución	: 30 min
Tiempo de ciclo	: 12 min

Método preparativo 2:

Columna	: CHIRALCEL OX-H, (250 X 30) mm, 5 micrómetros
Fase móvil	: CO ₂ /codisolvente 65/35
Codisolvente	: MeOH/ACN/DEA 50/50/0,3 v/v/v
Velocidad de flujo	: 120 ml/min
Detección	: UV 260 nm
Temperatura	: 25 °C
Conc. de alimentación	: 20 mg/ml
Vol. de iny.	: 5 ml (en columna: 100 mg)
Tiempo de ejecución	: 20 min
Tiempo de ciclo	: 15 min

Método preparativo 3:

Columna	: CHIRALCEL OX-H, (250 X 30) mm, 5 micrómetros
Fase móvil	: CO ₂ /codisolvente 65/35
Codisolvente	: MeOH/ACN 50/50
Velocidad de flujo	: 120 ml/min
Detección	: UV 260 nm
Temperatura	: 25 °C
Conc. de alimentación	: 20 mg/ml
Vol. de iny.	: 5 ml (en columna: 100 mg)
Tiempo de ejecución	: 20 min
Tiempo de ciclo	: 15 min

Método preparativo 4:

5	Columna	: CHIRALPAK AS-H, (250 X 21) mm, 5 micrómetros
	Fase móvil	: MeOH/ACN 10/90
	Codisolvente	: MeOH/ACN 50/50
	Velocidad de flujo	: 20 ml/min
	Detección	: UV 300 nm
	Temperatura	: 25 °C
10	Conc. de alimentación	: 40 mg/ml
	Vol. de iny.	: 4 ml (en columna: 160 mg)
	Tiempo de ejecución	: 10 min
	Tiempo de ciclo	: 7 min

Método preparativo 5:

20	Columna	: CHIRALPAK IG, (250 X 30) mm, 5 micrómetros
	Fase móvil	: ACN/MeOH/DEA (70/30/0,1 v/v/v)
	Velocidad de flujo	: 40 ml/min
	Detección	: UV 245 nm
	Temperatura	: 25 °C
	Conc. de alimentación	: 10 mg/ml
25	Vol. de iny.	: 5 ml (en columna: 50 mg)
	Tiempo de ejecución	: 15 min
	Concentración	: 30 °C

Método analítico 1:

30	Columna	: CHIRALCEL OX-3R (150x4,6) mm, 3,0 µm
	Fase móvil	: Acetato de amonio 30 mM en [agua/ACN/MeOH (40/10/50, v/v/v)]
	Velocidad de flujo	: 1,0 ml/min
35	Detección	: UV 210 nm
	Temperatura	: 40 °C

Método analítico 2:

40	Columna	: CHIRALCEL AS-H (250x4,6) mm, 3,0 µm
	Fase móvil	: ACN/MeOH (90/10 v/v)
	Velocidad de flujo	: 1,0 ml/min
	Detección	: UV 247 nm
45	Temperatura	: 25 °C

Método analítico 3:

50	Columna	: CHIRALCEL IG (250x4,6) mm, 5,0 µm
	Fase móvil	: ACN/MeOH/DEA (70/30/0,1 v/v/v)
	Velocidad de flujo	: 1,0 ml/min
	Detección	: UV 254 nm
	Temperatura	: 25 °C

Producto intermedio 1: 2-(4-fluoro-3-yodofenil)-1,3-dioxolano:

Se suspendió 4-fluoro-3-yodobenzaldehído (5 g, 19,99 mmol) en tolueno (22 ml). A esta mezcla se le añadieron ácido canforsulfónico (23 mg, 0,1 mmol) y etilenglicol (1,61 ml, 29,99 mmol) y se sometió a reflujo durante 4 h en un condensador de Dean-Stark. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó la fase orgánica por destilación a vacío para obtener el compuesto del título (5,88 g) como un líquido marrón. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,88 (d, J 4,2, 1H), 7,42 (t, J 6, 1H), 7,05 (t, J 8,1, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,17-3,98 (m, 4H).

Producto intermedio 2: 3-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona:

Se suspendió ftalida (100 g, 0,745 mol) en tetracloruro de carbono (500 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (146 g, 0,82 mol) a esta mezcla. Se calentó la mezcla de reacción hasta 85 °C y se añadió azobisisobutironitrilo AIBN (6,12 g, 37,2 mmol) a la mezcla de reacción por lotes (10 lotes). Después de 4 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó la fase orgánica en un rotavapor para obtener un sólido bruto. Se suspendió el sólido bruto en éter de petróleo (300 ml) y se agitó durante 15 min para obtener un sólido. Se filtró el sólido y se lavó el sólido con éter de petróleo (100 ml). Se secó el sólido a vacío durante 1 h para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (145 g). Rendimiento: 91,39 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,94 (d, J 8, 1H), 7,79 (t, J 7,6, 1H), 7,64 (d, J 7,6, 2H), 7,40 (s, 1H).

Producto intermedio 3: bromuro de (3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)trifenilfosfonio:

Se suspendió producto intermedio 2 (50 g, 0,234 mol) en acetonitrilo (180 ml) y se añadió trifenilfosfina (61,54 g, 0,234 mol). Se calentó esta mezcla hasta 90 °C y se agitó durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente para obtener un sólido. Se filtró el sólido y se lavó con dietil éter (125 ml). Se secó el sólido a vacío durante 30 min para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (94 g). Rendimiento: 84 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,61 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 3 H), 7,86-7,70 (m, 15 H), 6,95 (d, J 7,6, 1H).

Producto intermedio 4: 3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina:

Se suspendió 5-bromonicotinaldehído (35 g, 0,19 mol) en tolueno (500 ml) y se añadieron ácido canforsulfónico (350 mg, 0,15 mmol) y etilenglicol (15,23 ml, 0,28 mol). Se sometió esta mezcla a reflujo durante 4 h en un condensador de Dean-Stark. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó la fase orgánica por destilación a vacío para obtener el compuesto del título (5,88 g) como un líquido marrón. Rendimiento: 100 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,88 (d, J 4,2, 1H), 7,42 (t, J 6, 1H), 7,05 (t, J 8,1, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,17-3,98 (m, 4H),

Producto intermedio 5: 3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Se disolvió isatina (3 g, 20,39 mmol) en THF (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -10 °C. Se añadió cloruro de metil-magnesio 3 M en THF (20,39 ml, 61,1 mmol) a la mezcla anterior gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 2 h. Después de 2 h, se extinguió la mezcla de reacción con disolución ac. de cloruro de amonio y se extrajo con MeOH y DCM (1:9) (3*150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se destiló la fase orgánica para obtener un producto bruto. Se suspendió el producto bruto en dietil éter (50 ml) y se agitó durante 15 min para obtener un sólido. Se filtró el sólido y se lavó el sólido con dietil éter (10 ml). Se secó el sólido a vacío durante 30 min para obtener el compuesto del título (2,35 g) como un sólido amarillo. Rendimiento: 71 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,18 (s, 1H), 7,26 (d, J 7,6, 1H), 7,17 (t, J 7,6, 1H), 6,94 (t, J 7,6, 1H), 6,78 (d, J 7,6, 1H), 5,82 (s, 1H), 1,33 (s, 3H). EM (m/z): 162,2 ([M-H]⁻). Siguiendo uno de los métodos preparativos indicados en el procedimiento general 4, se resolvió 3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona racémica para dar los enantiómeros (+) y (-) y se usó tal cual cuando fue necesario.

(R)-(+)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,19 (s, 1H), 7,26 (d, J 7,6, 1H), 7,17 (t, J 7,6, 1H), 6,94 (t, J 7,6, 1H), 6,78 (d, J 7,6, 1H), 5,82 (s, 1H), 1,33 (s, 3H). [α]_D²⁵: +45,90° (MeOH; c 1,0)

(S)-(-)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,19 (s, 1H), 7,26 (d, J 7,6, 1H), 7,17 (t, J 7,6, 1H), 6,94 (t, J 7,6, 1H), 6,78 (d, J 7,6, 1H), 5,83 (s, 1H), 1,33 (s, 3H). [α]_D²⁵: -45,94° (MeOH; c 1,0).

Producto intermedio 6: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 1 (1,63 g, 5,54 mmol) y el producto intermedio 5 (0,9 g, 5,54 mmol). Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (2,1:97,9) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un gel marrón (740 mg). Rendimiento: 40,88 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,66-7,58 (m, 1,5 H), 7,56-7,41 (m, 2,5 H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,55 (t, J 8,2, 1H), 6,28 (s, 0,45 H), 6,16 (s, 0,55 H), 5,81 (s, 0,55 H), 5,78 (s, 0,45 H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 1,53 (s, 1,35 H), 1,49 (s, 1,65 H).

Producto intermedio 7: 4-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)benzaldehído:

Se disolvió producto intermedio 6 (700 mg, 2,13 mmol) en THF (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico 6 N (3 ml). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, se enfrió la masa de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH de

la mezcla de reacción a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH y DCM (1:9) (2*100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para obtener el compuesto del título como un gel marrón (605 mg). Rendimiento: 100 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,04 (s, 0,55 H), 10,01 (s, 0,45 H), 8,19-8,02 (m, 2 H), 7,74 (t, J 9,5, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 6,32 (s, 0,45 H), 6,21 (s, 0,55 H), 1,55 (s, 1,35 H), 1,50 (s, 1,65 H).

Producto intermedio 8: 1-(2-fluoro-5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)fenil)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 7 (600 mg, 2,1 mmol) y el producto intermedio 3 (1,79 g, 3,8 mmol) como un gel amarillo pálido (840 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 9: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 4 (2 g, 8,68 mmol) y el producto intermedio 5 (1,4 g, 8,68 mmol). Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (3,1:96,9) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un gel amarillo pálido (865 mg). Rendimiento: 31,9 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,71 (s.a., 2H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (d, J 7,3, 1H), 7,27 (t, J 7,6, 1H), 7,13 (t, J 7,4, 1H), 6,75 (d, J 7,8, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 1,52 (s, 3H). EM (m/z): 312,8 ([M+H]⁺).

Producto intermedio 10: 5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)nicotinaldehído:

Se disolvió producto intermedio 9 (850 mg, 2,72 mmol) en THF (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml). Se sometió esta mezcla a reflujo a 70 °C durante 1 h. Después de 1 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH y DCM (1:9) (2*100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para obtener el compuesto del título como un gel amarillo pálido (729 mg). Rendimiento: 100 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,18 (s, 1H), 9,13 (d, J 1,2, 1H), 8,96 (d, J 2,4, 1H), 8,34 (t, J 2, 1H), 7,48 (d, J 7,2, 1H), 7,28 (td, J 8, 1,2, 1H), 7,16 (t, J 7,2, 1H), 6,89 (d, J 8, 1H), 6,19 (s, 1H), 1,53 (s, 3H). EM (m/z): 268,8 ([M+H]⁺).

Producto intermedio 11: 3-hidroxi-3-metil-1-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)indolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 10 (720 mg, 2,7 mmol) y el producto intermedio 3 (2,29 g, 4,8 mmol) como un gel amarillo (1,03 g). Rendimiento: 100 %. EM (m/z): 384,8 ([M+H]⁺).

Producto intermedio 12: 2-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina:

Se suspendió 2-bromoisonicotinaldehído (5 g, 26,9 mmol) en tolueno (40 ml). A esta mezcla se le añadieron ácido canforsulfónico (20 mg, 0,09 mmol) y etilenglicol (2,25 ml, 0,28 mol) y se sometió a reflujo durante 15 h en un condensador de Dean-Stark. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló para obtener el compuesto del título (6 g) como un líquido marrón. Rendimiento: 97 % ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,39 (d, J 4,9, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, J 4,9, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,06 (s, 4H).

Producto intermedio 13: 1-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 12 (4,3 g, 18,69 mmol) y el producto intermedio 5 (3 g, 18,69 mmol). Se usó el producto bruto obtenido después del tratamiento final en la siguiente etapa sin purificación adicional (900 mg). Rendimiento: 17 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 14: 2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)isonicotinaldehído:

Se disolvió producto intermedio 13 (900 mg, 2,88 mmol) en THF (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,9 ml). Se sometió esta mezcla a reflujo a 80 °C durante 1 h. Después de 1 h, se enfrió la masa de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH y DCM (1:9) (2*100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó en un rotavapor para obtener el compuesto del título como un gel amarillo pálido (700 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 15: 3-hidroxi-3-metil-1-(4-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-2-il)indolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 14 (350 mg, 1,30 mmol) y el producto intermedio 3 (1,1 g, 2,35 mmol) como un gel amarillo (500 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 16: 3-etil-3-hidroxiindolin-2-ona:

Se preparó este compuesto mediante el siguiente procedimiento. Se llevaron virutas de magnesio (2,48 g, 0,101 mol) y yodo (2 mg) a dietil éter (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió bromoetano (7,57 ml, 0,101 mol) gota a gota durante 20 minutos y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente para obtener bromuro de etil-magnesio.

Se disolvió isatina (5 g, 0,033 mol) en THF (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -15 °C. Se añadió bromuro de etil-magnesio en dietil éter de la reacción anterior gota a gota a la mezcla de reacción a -15 °C y se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Después de 2 h, se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo con MeOH y DCM (1:9) (3*100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se destilaron para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (3:97) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (1,24 g). Rendimiento: 21 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,19 (s, 1H), 7,22 (d, J 7,31, 1H), 7,18 (t, J 7,7, 1H), 6,95 (t, J 7,4, 1H), 6,78 (d, J 7,7, 1H), 5,79 (s, 1H), 1,75 (m, 2H), 0,59 (t, J 7,4, 3H). EM (m/z): 176,1 ([M-H]⁻).

Producto intermedio 17: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-3-etil-3-hidroxiindolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 4 (1,43 g, 6,2 mmol) y el producto intermedio 16 (1,1 g, 6,2 mmol). Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (2,5:97,5) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un gel amarillo pálido (800 mg). Rendimiento: 39 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,88 (d, J 1,9, 1H), 7,42 (d, J 7,3, 1H), 7,28 (td, J 7,1, 1, 1H), 7,15 (t, J 7,4, 1H), 6,76 (d, J 7,8, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 0,72 (t, J 7,4, 3H).

Producto intermedio 18: 5-(3-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-1-il)nicotinaldehído:

Se disolvió producto intermedio 17 (800 mg, 2,45 mmol) en THF (20 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml). Se sometió esta mezcla a reflujo a 80 °C durante 2 h. Después de 2 h, se enfrió la masa de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH y DCM (1:9) (3*50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para obtener el compuesto del título como un líquido marrón (700 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 19: 3-etil-3-hidroxi-1-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)indolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 18 (700 mg, 2,48 mmol) y el producto intermedio 3 (2,12 g, 4,46 mmol) como un gel amarillo pálido (987 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 20: (2-bromo-4-fluorofenil)metanol:

Se preparó este compuesto mediante el siguiente procedimiento. Se suspendió 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (12 g, 59,11 mmol) en MeOH (120 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (4,47 g, 118,2 mmol) por lotes a la mezcla anterior y se agitó durante 1 h a 0 °C. Después de 1 h, se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml). Se destiló la mezcla de reacción para eliminar el MeOH y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2*200 ml). Se secaron las fases de acetato de etilo combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (11,6 g). Rendimiento: 95,71 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,46 (dd, J 8,4, 6,1, 1H), 7,31 (dd, J 8,2, 2,5, 1H), 7,05 (dd, J 8,3, 5,9, 1H), 4,72 (d, J 5,1, 2H), 1,96 (t, J 5,7, 1H).

Producto intermedio 21: 6-fluoroisobenzofuran-1(3H)-ona:

Se preparó este compuesto mediante el siguiente procedimiento. Se disolvió producto intermedio 20 (11,5 g, 56,1 mmol) en DMF (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A esto se le añadió cianuro de cobre (10,04 g, 112,2 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 180 °C durante 2,5 h. Después de 2,5 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 100 °C y se añadió agua a la mezcla de reacción. La reacción continuó a 100 °C durante 18 h. Después de 18 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). Se filtró la mezcla de reacción sobre un tapón de celite y se lavó el lecho de celite con acetato de etilo (100 ml). Se lavaron los filtrados de acetato de etilo combinados con agua (200 ml), disolución de salmuera (200 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro de litio (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre

Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (16:84) como eluyente. Se evaporaron las fracciones puras combinadas de la columna para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (3 g). Rendimiento: 36 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,59 (dd, J 7,2, 2, 1H), 7,48 (dd, J 8,3, 4,3, 1H), 7,41 (td, J 8,5, 2,2, 1H), 5,31 (s, 2H).

Producto intermedio 22: 3-bromo-6-fluoroisobenzofuran-1(3H)-ona:

Se suspendió producto intermedio 21 (1,5 g, 9,86 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (1,93 g, 10,84 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 85 °C y se añadió azobisisobutironitrilo AIBN (80 mg, 0,49 mmol) a la mezcla de reacción por lotes (2 lotes). Después de 4 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó la fase orgánica para obtener el compuesto del título como un gel marrón (2,27 g). Rendimiento: 100 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,62 (dd, J 8,4, 4,2, 1H), 7,57 (dd, J 6,8, 2,2, 1H), 7,50 (td, J 8,5, 2,3, 1H), 7,38 (s, 1H).

Producto intermedio 23: bromuro de (5-fluoro-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)trifenilfosfonio:

Se suspendió producto intermedio 22 (5 g, 21,6 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se añadió trifenilfosfina (5,67 g, 21,6 mmol). Se calentó esta mezcla hasta 90 °C y se agitó durante 2,5 h a la misma temperatura. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente para obtener un sólido. Se filtró el sólido y se lavó con dietil éter (20 ml). Se secó el sólido a vacío durante 1 h para obtener un producto bruto (8,2 g). Se mezcló el compuesto bruto con etanol (25 ml) y se sometió a reflujo durante 1 h a 90 °C. Después de una hora, se agitó la mezcla heterogénea a temperatura ambiente durante 15 h. Se filtró el sólido y se lavó el sólido con etanol (5 ml). Se secó el sólido a vacío para obtener el compuesto del título (6 g) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 56 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,57 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 3H), 7,84-7,67 (m, 14H), 7,00-6,94 (m, 1H).

Producto intermedio 24: 3-hidroxi-3-metil-1-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)indolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 10 (450 mg, 1,68 mmol) y el producto intermedio 23 (1,48 g, 3,01 mmol) como un gel amarillo pálido (674 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 25: 5-fluoroisobenzofuran-1(3H)-ona:

Se preparó este compuesto mediante el siguiente procedimiento. Se disolvió (2-bromo-5-fluorofenil)metanol (10 g, 48,8 mmol) en DMF (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A esto se le añadió cianuro de cobre (8,74 g, 97,54 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 180 °C durante 3 h. Después de 3 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 100 °C y se añadió agua a la mezcla de reacción. La reacción continuó a 100 °C durante 18 h. Después de 18 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). Se filtró la mezcla de reacción sobre un tapón de celite y se lavó el lecho de celite con acetato de etilo (100 ml). Se lavaron los filtrados de acetato de etilo combinados con agua (200 ml), disolución de salmuera (200 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro de litio (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (16:84) como eluyente. Se evaporaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (4,2 g). Rendimiento: 57 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,93 (dd, J 8,5, 5, 1H), 7,24 (td, J 8,4, 1,8, 1H), 7,18 (dd, J 7,8, 1,4, 1H), 5,30 (s, 2H).

Producto intermedio 26: 3-bromo-5-fluoroisobenzofuran-1(3H)-ona:

Se suspendió producto intermedio 25 (3 g, 19,72 mmol) en tetracloruro de carbono (40 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (3,86 g, 21,69 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 85 °C y se añadió azobisisobutironitrilo AIBN (161 mg, 0,98 mmol) a la mezcla de reacción por lotes (3 lotes). Después de 4 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó la fase orgánica en un rotavapor para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (11:89) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un líquido marrón (3,96 g). Rendimiento: 87 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,94 (dd, J 8,3, 4,7, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H).

Producto intermedio 27: bromuro de (6-fluoro-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)trifenilfosfonio:

Se suspendió producto intermedio 26 (3,46 g, 14,98 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió trifenilfosfina (3,92 g, 14,98 mmol). Se calentó esta mezcla hasta 90 °C y se agitó durante 2,5 h a la misma temperatura. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente para obtener un sólido. Se filtró el sólido y se lavó con dietil éter (50 ml). Se secó el sólido a vacío durante 1 h para obtener un producto bruto (6,2 g). Se suspendió el compuesto bruto en etanol (30 ml) y se sometió a reflujo durante 1 h a 90 °C. Después de 1 h, se agitó la mezcla heterogénea

a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró el sólido y se lavó el sólido con etanol (5 ml). Se secó el sólido a vacío para obtener el compuesto del título (2,7 g) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 37 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,58 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 4H), 7,77-7,65 (m, 12 H), 7,61 (t, J 8,8, 1H), 6,65 (d, J 7,9, 1H).

5 Producto intermedio 28: 1-(5-((6-fluoro-3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 10 (450 mg, 1,68 mmol) y el producto intermedio 27 (1,48 g, 3,01 mmol) como un gel amarillo pálido (674 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

10

Producto intermedio 29: 5-fluoro-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Se suspendió 5-fluoroisatina (10 g, 60,56 mmol) en THF (150 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -10 °C. Se añadió cloruro de metil-magnesio 3 M en THF (60,56 ml, 181,69 mmol) a la mezcla anterior gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 3 h. Después de 3 h, se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa de cloruro de amonio (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2*300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (300 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se destiló la fase orgánica para obtener un producto bruto (10 g). Se suspendió el producto bruto en dietil éter (50 ml) y se agitó durante 15 min para obtener un sólido. Se filtró el sólido y se lavó el sólido con dietil éter (2*25 ml). Se secó el sólido a vacío durante 30 min para obtener el compuesto del título (8 g) como un sólido marrón. Rendimiento: 72 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,22 (s, 1H), 7,15 (dd, J 8,1, 2,6, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,78 (dd, J 8,4, 4,3, 1H), 5,95 (s, 1H), 1,34 (s, 3H).

20

Producto intermedio 30: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-5-fluoro-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 4 (1,5 g, 6,51 mmol) y el producto intermedio 29 (1,18 g, 6,51 mmol). Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (2,5:97,5) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (650 mg). Rendimiento: 30 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,76 (s.a., 2H), 7,92 (s, 1H), 7,38 (dd, J 7,9, 2,5, 1H), 7,10 (td, J 9,2, 2,5, 1H), 6,77 (dd, J 8,6, 4,1, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,12-4,05 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 1,53 (s, 3H).

25

30

Producto intermedio 31: 5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)nicotinaldehído:

Se disolvió producto intermedio 30 (650 mg, 1,97 mmol) en THF (20 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml). Se sometió esta mezcla a reflujo a 80 °C durante 2,5 h. Después de 2,5 h, se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH y DCM (1:9) (3*50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para obtener el compuesto del título como un líquido marrón (700 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

35

40

Producto intermedio 32: 5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-1-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)indolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 31 (250 mg, 0,87 mmol) y el producto intermedio 3 (746 mg, 1,57 mmol) como un gel amarillo pálido (351 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

45

Producto intermedio 33: 5-fluoro-1-(5-((5-fluoro-3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Seguendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 31 (250 mg, 0,87 mmol) y el producto intermedio 23 (0,77 g, 1,57 mmol) como un gel amarillo pálido (366 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

50

Producto intermedio 34: 6-fluoro-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Se suspendió 6-fluoroisatina (5 g, 30,28 mmol) en THF (75 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -10 °C. Se añadió cloruro de metil-magnesio 3 M en THF (60,56 ml, 181,69 mmol) a la mezcla anterior gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 2 h. Después de 2 h, se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3*100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló la fase orgánica para obtener un producto bruto (6,2 g). Se suspendió el producto bruto en dietil éter (100 ml) y se agitó durante 15 min para obtener un sólido. Se filtró el sólido y se lavó el sólido con dietil éter (50 ml). Se secó el sólido a vacío durante 3 h para obtener el compuesto del título (4 g) como un sólido marrón. Rendimiento: 73 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,34 (s, 1H), 7,28 (dd, J 8,1, 5,7, 1H), 6,73 (td, J 8,2, 2,4, 1H), 6,60 (dd, J 9,3, 2,3, 1H), 5,87 (s, 1H), 1,33 (s, 3H).

60

65

ES 3 014 370 T3

Producto intermedio 35: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-6-fluoro-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

5 Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 4 (1,5 g, 6,51 mmol) y el producto intermedio 34 (1,18 g, 6,51 mmol). Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (2,5:97,5) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (650 mg). Rendimiento: 30 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,72 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (dd, J 8,2, 5,6, 1H), 6,94 (td, J 8,4, 2,2, 1H), 6,63 (dd, J 9,4, 2,2, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,11-4,05 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 1,52 (s, 3H).

10 Producto intermedio 36: 5-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)nicotinaldehído:

15 Se disolvió producto intermedio 35 (730 mg, 2,21 mmol) en THF (20 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (3,5 ml). Se sometió esta mezcla a reflujo a 80 °C durante 3 h. Después de 3 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH y DCM (1:9) (2*200 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para obtener el compuesto del título como un líquido marrón (632 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

20 Producto intermedio 37: 6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-1-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)indolin-2-ona:

25 Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 36 (300 mg, 1,04 mmol) y el producto intermedio 3 (895 mg, 1,88 mmol) como un sólido amarillo (420 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

30 Producto intermedio 38: 6-fluoro-1-(5-((5-fluoro-3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

35 Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 36 (300 mg, 1,04 mmol) y el producto intermedio 23 (929 mg, 1,88 mmol) como un gel amarillo (440 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 39: 1-(4-((5-fluoro-3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-2-il)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

40 Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 14 (350 mg, 1,30 mmol) y el producto intermedio 23 (1,15 g, 1,8 mmol) como un gel marrón oscuro (800 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 40: 1-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-5-fluoro-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

45 Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 12 (2 g, 8,7 mmol) y el producto intermedio 29 (1,57 g, 8,7 mmol). Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (5:95) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (900 mg). Rendimiento: 31 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,61 (d, J 4,8, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (dd, J 8,8, 4,4, 1H), 7,42 (dd, J 5,2, 1,2, 1H), 7,35 (dd, J 8,2, 1H), 7,14 (td, J 9,2, 2,8, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,05-3,98 (m, 4H), 1,51 (s, 3H).

Producto intermedio 41: 2-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)isonicotinaldehído:

50 Se disolvió producto intermedio 40 (765 mg, 2,31 mmol) en THF (8 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml). Se sometió esta mezcla a reflujo a 80 °C durante 3 h. Después de 3 h, se enfrió la masa de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH y DCM (1:9) (2*50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron en un rotavapor para obtener el compuesto del título como un líquido marrón (662 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

55 Producto intermedio 42: 5-fluoro-1-(4-((5-fluoro-3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-2-il)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

60 Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 41 (662 mg, 2,31 mmol) y el producto intermedio 23 (2,05 g, 4,16 mmol) como un gel marrón oscuro (930 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 43: 3-hidroxi-3-(trifluorometil)indolin-2-ona:

65 Se preparó este compuesto mediante el siguiente procedimiento notificado (Chen Zang y *col* Organic & Biomolecular Chemistry, 2013, 11, 5621-5633). Se llevaron anilina (6 g, 64,4 mmol) y 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etilo (13,1 g,

77,3) a un vial para microondas. Se añadió 1,2-diclorobenceno (17,16 ml) a este vial y se calentó hasta 150 °C durante 20 min en un horno microondas. Se diluyó la masa de reacción con agua (150 ml) y salmuera (150 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (4,9 g). Rendimiento: 35 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,05 (t, J 7,6, 1H), 6,89 (d, J 8, 1H). EM (m/z): 216,21 ([*M*-H]⁺).

Producto intermedio 44: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)indolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 4 (2,64 g, 11,5 mmol) y el producto intermedio 43 (2,49 g, 11,5 mmol). Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (2,4:97,6) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (700 mg). Rendimiento: 17 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,77 (s, 1H), 8,70 (d, J 1,6, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, J 7,2, 1H), 7,45 (t, J 7,6, 1H), 7,25 (t, J 7,6, 1H), 6,85 (d, J 8, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 2H). EM (m/z): 367,34 ([*M*+H]⁺).

Producto intermedio 45: 5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)nicotinaldehído:

Se disolvió producto intermedio 44 (680 mg, 1,9 mmol) en una mezcla de agua (17 ml) y acetona (17 ml). A esta mezcla se le añadió hidrato de ácido oxálico (2,34 g, 18,6 mmol) y se agitó a 70 °C durante 16 h. Se eliminó la acetona por destilación de la mezcla de reacción y se basificó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 %. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se destilaron las fases de DCM combinadas para obtener un producto bruto. Se trituro el producto bruto con dietil éter para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (490 mg). Rendimiento: 82 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,19 (s, 1H), 9,18 (d, J 1,7, 1H), 8,96 (d, J 2,4, 1H), 8,36 (t, J 2, 1H), 7,60 (t, J 7,5, 1H), 7,47 (td, J 7,8, 1,1, 1H), 7,28 (t, J 7,5, 1H), 7,00 (d, J 7,9, 1H). EM (m/z): 323,0 ([*M*+H]⁺).

Producto intermedio 46: 3-hidroxi-1-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)indolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 45 (490 mg, 1,5 mmol) y el producto intermedio 3 (800 mg, 1,7 mmol) como un sólido amarillo (660 mg). EM (m/z): 437,36 ([*M*-H]⁺).

Producto intermedio 47: 2-(3-yodofenil)-1,3-dioxolano:

Se suspendió 3-yodobenzaldehído (14,5 g, 62,5 mmol) en tolueno (145 ml). A esta mezcla se le añadieron monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (594 mg, 3,12 mmol) y etilenglicol (4,65 g, 75 mmol) y se sometió a reflujo durante 7 h en un condensador de Dean-Stark. Después de 7 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se diluyó con tolueno (29 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2*75 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó la fase orgánica por destilación a vacío para obtener el compuesto del título (15 g) como un líquido amarillo. Rendimiento: 87 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,86 (d, J 1,6, 1H), 7,73 (dd, J 7,6, 1,2, 1H), 7,45 (d, J 7,2, 1H), 7,14 (td, J 7,6, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H). EM (m/z): 276,98 ([*M*+H]⁺).

Producto intermedio 48: 1-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 47 (12 g, 52,39 mmol) y el producto intermedio 5 (8,55 g, 52,39). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un gel negro (7,8 g). Rendimiento: 48 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,59 (t, J 7,2, 1H), 7,51 (d, J 7,6, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,24 (t, J 7,2, 1H), 7,10 (t, J 7,2, 1H), 6,68 (d, J 7,6, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 1,49 (s, 3H).

Producto intermedio 49: 3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)benzaldehído:

Se disolvió producto intermedio 48 (7,7 g, 25 mmol) en una mezcla de agua (60 ml) y acetona (60 ml). A esta mezcla se le añadió hidrato de ácido oxálico (8 g, 125 mmol) y se agitó a 55 °C durante 3 h. Se eliminó la acetona por destilación de la mezcla de reacción y se basificó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 %. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3*100 ml) y se destilaron las fases de DCM combinadas para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (6 g). Se ha usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 91 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,07 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,46 (d, J 6,8, 1H), 7,26 (t, J 7,2, 1H), 7,13 (t, J 7,2, 1H), 6,80 (d, J 7,6, 1H), 6,16 (s, 1H), 1,52 (s, 3H).

Producto intermedio 50: 3-hidroxi-3-metil-1-(3-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)fenil)indolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 49 (5,5 g, 20,6 mmol) y el producto intermedio 3 (10,8 g, 22,6 mmol) como un gel negro (7,9 g). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 51: 1-(2-fluoro-5-((5-fluoro-3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)fenil)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

5 Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 7 (2 g, 7 mmol) y el producto intermedio 23 (4 g, 8 mmol) como un gel negro (3,1 g). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 52: 4-((5-(3-cloro-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

10 Se mezclaron 4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 1) (8 g, 20,1 mmol) y cloruro de tionilo (33,9 g, 285 mmol) a 0 °C y se sometieron a reflujo a 90 °C durante 1 h. Se eliminó el cloruro de tionilo por destilación de la mezcla de reacción para obtener un sólido. Se suspendió el sólido en agua y se basificó con bicarbonato de sodio acuoso. Se filtró el sólido y se lavó con una mezcla de EtOAc y dietil éter (1:1) para obtener el compuesto del título (7,7 g) como un sólido blanco. Rendimiento: 92 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,58 (s, 1H), 8,68 (d, J 1,2, 1H), 8,59 (d, J 3,2, 1H), 8,26 (d, J 7,2, 1H), 8,06 (d, J 8,4, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,85 (t, J 7,2, 1H), 7,66 (d, J 6,4, 1H), 7,32 (td, J 8,0, 1,2, 1H), 7,20 (t, J 7,2, 1H), 6,76 (d, J 7,6, 1H) 4,47 (s, 2H), 1,96 (s, 3H). EM (m/z): 417,29 ([M+H]⁺).

Producto intermedio 53: piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo:

20 Se disolvió 3-aminopiridina (45 g, 0,478 mol) en 2-propanol (150 ml) y agua (29 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se disolvió anhídrido de Boc (119 g, 0,545 mol) en 2-propanol (75 ml) y se añadió a la mezcla anterior a 0 °C. Se agitó esta mezcla a t.a. durante 18 h. Después de 18 h, se eliminó el 2-propanol por destilación de la mezcla de reacción para obtener un residuo. Se añadió agua (100 ml) al residuo y se extrajo con MTBE (2*200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se destiló la fase orgánica a vacío para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando EtOAc y éter de petróleo (3:7) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (74 g). Rendimiento: 80 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,77 (s, 1H), 7,36 (d, J 4, 1H), 7,17 (d, J 7,6, 1H), 6,55 (dd, J 7,6, 4, 1H), 0,74 (s, 9H). EM (m/z): 194,93 ([M+H]⁺).

Producto intermedio 54: 2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)-2-oxoacetato de etilo:

30 Se disolvió producto intermedio 53 (17 g, 87,5 mmol) en THF (400 ml). A esta mezcla se le añadió N,N,N,N-tetrametiletilendiamina (25,33 g, 218 mmol) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió t-BuLi (14,02 g, 219 mmol) gota a gota durante 45 min a la mezcla anterior. Se calentó la mezcla de reacción hasta de -10 a -20 °C y se agitó durante 2 h. Después de 2 h, se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta -60 °C y se añadió oxalato de dietilo (38,4 g, 262,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agitó a 0 °C durante 3 h. Después de 3 h, se extinguió la mezcla de reacción con NH₄Cl acuoso a 0 °C. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2*200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se destiló la fase orgánica vacía para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando EtOAc y éter de petróleo (2:8) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (25 g). Rendimiento: 25 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,34 (s, 1H), 8,51 (d, J 2,4, 1H), 8,41 (dd, J 4,8, 2,4, 1H), 7,46 (dd, J 4,8, 2,4, 1H), 4,24 (q, J 7,2, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (t, J 7,2, 3H).

Producto intermedio 55: 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2,3-diona:

45 Se calentó producto intermedio 54 (1,7 g, 5,77 mmol) hasta 180 °C durante 7 min a alto vacío. Después de 7 min, se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. Se repitió la reacción a la escala anterior 6 veces más. Se purificó el residuo combinado mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (2,23 g). Rendimiento: 37 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,20 (s, 1H), 8,44 (t, J 5,2, 1H), 8,33 (d, J 5,2, 1H), 7,41 (t, J 5,2, 1H). EM (m/z): 147,20 ([M-H]⁻).

50 Producto intermedio 56: 3-hidroxi-3-metil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ona:

55 Se disolvió producto intermedio 55 (2,1 g, 14 mmol) en THF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -5 °C. Se añadió cloruro de metil magnesio 3 M en THF (14 ml, 43 mmol) gota a gota a la mezcla anterior. Se agitó la mezcla de reacción a de 0 a 5 °C durante 2 h. Después de 2 h, se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con MeOH y DCM (1:9) (6*50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. Se destiló la fase orgánica para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (8:92) como eluyente para obtener el compuesto del título (1,2 g) como un sólido marrón. Rendimiento: 52 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,45 (s, 1H), 8,30 (d, J 4,8, 1H), 8,15 (d, J 4,8, 1H), 7,36 (d, J 4,8, 1H), 6,16 (s, 1H), 1,38 (s, 3H). EM (m/z): 165,05 ([M+H]⁺).

60 **Producto intermedio 56: 1-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3-hidroxi-3-metil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ona:**

65 Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 47 (680 mg, 2,5 mmol) y el producto intermedio 56 (400 mg, 2,5 mmol). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (4:96) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un gel negro (300 mg). Rendimiento:

32 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,44 (s.a., 1H), 8,06 (s.a., 1H), 7,60 (t, J 7,9, 1H), 7,55-7,49 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,99-3,91 (m, 2H), 1,52 (s, 3H). EM (m/z): 313,29 ([M+H]⁺).

Producto intermedio 57: 3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)benzaldehído:

Se disolvió producto intermedio 56 (280 mg, 0,5 mmol) en una mezcla de agua (4 ml) y acetona (4 ml). A esta mezcla se le añadió hidrato de ácido oxálico (570 mg, 4,5 mmol) y se agitó a 55 °C durante 4 h. Se eliminó la acetona por destilación de la mezcla de reacción y se basificó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 %. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3*100 ml) y se destilaron las fases de DCM combinadas para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (160 g). Se ha usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 67 %. EM (m/z): 269,22 ([M+H]⁺).

Producto intermedio 58: 3-hidroxi-3-metil-1-(3-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)fenil)-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 57 (150 mg, 0,56 mmol) y el producto intermedio 3 (290 mg, 0,62 mmol) como un gel negro (210 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización. EM (m/z): 383,61 ([M-H]⁻).

Producto intermedio 59: 1-(naftalen-1-ilmetil)indolin-2,3-diona:

Se disolvió indolin-2,3-diona (37 g, 0,25 mol) en DMF (740 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de sodio a la mezcla anterior en porciones a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió 1-(clorometil)naftaleno a la mezcla de reacción anterior a 0 °C, se agitó a 0 °C durante 30 min y a t.a. durante 12 h. Después de 12 h, se extinguió la mezcla de reacción con NH₄Cl saturado (1 l) para obtener un sólido. Se filtró el sólido y se lavó con agua (500 ml). Se disolvió el sólido en una mezcla de MeOH y DCM (1:9) (2 l) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se destiló esta disolución para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de 60-120 de malla usando DCM como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de la columna para obtener el compuesto del título (43,8 g) como un sólido marrón. Rendimiento: 61 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,20 (d, J 8,4, 1H), 7,99 (d, J 8,4, 1H), 7,88 (d, J 8,4, 1H), 7,68-7,50 (m, 5H), 7,42 (t, J 8, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,90 (d, J 8, 1H), 5,39 (s, 2H).

Producto intermedio 60: Acetato de (R)-3-metil-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxoindolin-3-ilo:

Se disolvió (R)-N-(4-clorobencil)-2-hidroxi-2-fenilacetamida (3,148 g, 12,03 mmol) en DCM (1200 ml) y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió dimetil-cinc 2 M (60,14 ml, 120,3 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 min. Se disolvió producto intermedio 59 (17,28 g, 60,14 mmol) en DCM (600 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior durante 1 h. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h.

Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se añadió anhídrido acético (22,7 ml, 240 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción. Tras la adición de anhídrido acético, se calentó la mezcla de reacción hasta t.a. y se agitó durante 1 h. En esta etapa, se añadieron piridina (19,03 ml, 240 mmol) y DMAP (733 mg, 6 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a t.a. durante 1 h. Después de 1 h, volvieron a añadirse piridina (9,52 ml, 120 mmol), DMAP (733 mg, 6 mmol) y anhídrido acético (11,37 ml, 120 mmol) y se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa de cloruro de amonio (75 g en 750 ml de agua). Se separaron las fases orgánica y acuosa. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2*350 ml). Se lavaron las fases de DCM combinadas con agua (700 ml) y salmuera (700 ml). Se destiló la fase orgánica para obtener un sólido bruto (22 g). Se suspendió el sólido bruto (22 g) en una mezcla de EtOAc (12 ml) y hexano (108 ml) y se agitó durante 2 h. Se filtró el sólido y se lavó con hexano (35 ml). Se secó el sólido a vacío para obtener el compuesto del título (17 g) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 82 %. Pureza de HPLC quiral: 90,45 %, tiempo de retención: 22,92 min. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,18 (d, J 8, 1H), 7,97 (d, J 8, 1H), 7,85 (d, J 8, 1H), 7,58 (quinteto, J 7,2, 2H), 7,45 (d, J 6,8, 1H), 7,41 (d, J 8, 1H), 7,37 (d, J 7,2, 1H), 7,18 (t, J 8, 1H), 7,02 (t, J 7,6, 1H), 6,75 (d, J 8, 1H), 5,44 (d, J 16,8, 1H), 5,32 (d, J 16,8, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (s, 3H).

Producto intermedio 61: Acetato de (R)-3-metil-2-oxoindolin-3-ilo:

Se suspendió producto intermedio 60 (1,25 g, 3,62 mmol) en clorobenceno (70 ml), se añadieron N-bromosuccinimida (772 mg, 4,34 mmol) y AIBN (118 mg, 0,723 mmol). Se sometió esta mezcla a reflujo a 130 °C durante 3 h. Después de 3 h, se eliminó el clorobenceno por destilación de la mezcla de reacción para obtener un producto bruto. Se diluyó el producto bruto con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando EtOAc y éter de petróleo (2:8) como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido (360 mg). Rendimiento: 48 %. Pureza de HPLC quiral: 89,85 %, tiempo de retención: 5,18 min. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,52 (s, 1H), 7,24 (d, J 7,2, 1H), 7,22 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 6,95 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 6,82 (d, J 8, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

Producto intermedio 62: (R)-(+)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona:

Se suspendieron producto intermedio 61 (300 mg, 1,46 mmol) y el LiOH (135 mg, 2,2 mmol) en MeOH (1,5 ml) y THF (1,5 ml). Se agitó esta mezcla a t.a. durante 3 h. Después de 3 h, se diluyó la mezcla de reacción con agua

(10 ml) y se extrajo con EtOAc (2*10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se destilaron para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido (150 mg). Rendimiento: 48 %. Pureza de HPLC quiral: 82,81 %, tiempo de retención: 3,01 min. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,19 (s, 1H), 7,26 (d, J 7,2, 1H), 7,17 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 6,94 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 6,78 (d, J 7,6, 1H), 5,82 (s, 1H), 1,33 (s, 3H).

Producto intermedio 63: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluorofenil)indolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 1 (10 g, 34,00 mmol) y oxindol (4,53 g, 34,00 mmol) como un líquido marrón (700 mg). Rendimiento: 6 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 64: 4-fluoro-3-(2-oxoindolin-1-il)benzaldehído:

Se disolvió producto intermedio 63 (350 mg, 1,17 mmol) en THF (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico 6 N (4 ml). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, se enfrió la masa de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH:DCM (1:9) y se evaporó la fase orgánica en un rotavapor para proporcionar un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (1:9) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash en un rotavapor para obtener el compuesto del título como un gel marrón (160 mg). Rendimiento: 53,69 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 65: 1-(2-fluoro-5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)fenil)indolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 64 (150 mg, 0,58 mmol) y el producto intermedio 3 (500 mg, 1,06) como un gel amarillo (240 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 66: 2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Se disolvió oxindol (16 g, 0,12 mol) en THF (382 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se le añadieron carbonato de sodio (101,89 g, 0,96 mol) y anhídrido de Boc (41,4 ml, 0,18 mol) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C y se agitó a la misma temperatura durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido insoluble de la mezcla de reacción. Se agitó el sólido filtrado con acetato de etilo (200 ml) y se filtró. Se destilaron los filtrados combinados para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (2:98) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (5,5 g). Rendimiento: 19,6 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,78 (d, J 8,2, 1H), 7,30 (t, J 7,8, 1H), 7,24 (d, J 7,8, 1H), 7,13 (t, J 7,4, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,64 (s, 9H).

Producto intermedio 67: 3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Se disolvieron producto intermedio 66 (5,5 g, 23,6 mmol) y yoduro de metilo (4,42 ml, 70,77 mmol) en THF (45 ml) y se enfriaron hasta 0 °C. A esta mezcla se le añadió hidruro de sodio (60 %) (2,06 g, 51,9 mmol) por lotes a la misma temperatura. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se extinguió con agua (100 ml). Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con acetato de etilo y se destiló la fase de acetato de etilo para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (15:85) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,4 g). Rendimiento: 39 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,84 (d, J 8,1, 1H), 7,29 (d, J 7,2, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,42 (s, 6H).

Producto intermedio 68: 3,3-dimetilindolin-2-ona:

Se preparó este producto intermedio según el informe de la bibliografía (ref. Li, Honghe; y col. *Angewandte Chemie, International Edition* (2019), 58 (20), 6732-6736). Se disolvió producto intermedio 67 (2 g, 7,65 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (5,9 ml, 76,5 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a 0 °C durante 30 min. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase acuosa con MeOH:DCM (1:9) y se evaporó la fase orgánica para obtener un producto bruto. Se suspendió el producto bruto en dietil éter (20 ml) y se agitó para obtener un sólido. Se filtró el sólido y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (1,25 g) como un sólido marrón. Rendimiento: 100 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,29 (s, 1H), 7,25 (d, J 7,2, 1H), 7,14 (t, J 7,6, 1H), 6,94 (t, J 7,5, 1H), 6,82 (d, J 7,6, 1H), 1,22 (s, 6H).

Producto intermedio 69: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluorofenil)-3,3-dimetilindolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 1 (1,64 g, 5,58 mmol) y el producto intermedio 68 (0,9 g, 5,58). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (20:80) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un sólido marrón. Rendimiento: 32 %. ¹H-

RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,63-7,60 (m, 2H), 7,50 (t, J 9,5, 1H), 7,45 (d, J 7,1, 1H), 7,21 (t, J 7,7, 1H), 7,10 (t, J 7,2, 1H), 6,56 (d, J 7,7, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Producto intermedio 70: 3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-4-fluorobenzaldehído:

Se disolvió producto intermedio 69 (600 mg, 1,84 mmol) en THF (6 ml) y se añadió ácido clorhídrico 6 N (2 ml). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Después de 30 minutos, se enfrió la masa de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con una mezcla de diclorometano y MeOH (1:9). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para obtener un producto bruto. Se agitó el producto bruto con éter de petróleo (3 ml) para obtener un sólido y se filtró el sólido. Se secó el sólido a vacío para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (450 mg). Rendimiento: 86 %. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,02 (s, 1H), 8,17 (d, J 7,2, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,73 (t, J 9,4, 1H), 7,48 (d, J 7, 1H), 7,22 (t, J 6,8, 1H), 7,13 (t, J 7,4, 1H), 6,67 (d, J 7,8, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Producto intermedio 71: 1-(2-fluoro-5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)fenil)-3,3-dimetilindolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 70 (450 mg, 1,58 mmol) y el producto intermedio 3 (1,36 g, 2,86 mmol) como un sólido amarillo. Rendimiento: 100 %.

Producto intermedio 72: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 4 (1,28 g, 5,58 mmol) y el producto intermedio 68 (899 mg, 5,58). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (20:80) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (800 mg). Rendimiento: 46 %. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,70 (d, J 6,5, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (d, J 7,7, 1H), 7,22 (t, J 7,7, 1H), 7,12 (t, J 7,4, 1H), 6,75 (d, J 7,7, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 1,40 (s, 6H).

Producto intermedio 73: 5-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)nicotinaldehído:

Se disolvió producto intermedio 72 (800 mg, 2,6 mmol) en THF (15 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml). Se agitó esta mezcla a 80 °C durante 2 h. Después de 2 h, se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (600 mg). Rendimiento: 87 %. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,17 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,48 (d, J 7,2, 1H), 7,24 (t, J 7,4, 1H), 7,14 (t, J 7,3, 1H), 6,89 (d, J 7,7, 1H), 1,42 (s, 6H).

Producto intermedio 74: 3,3-dimetil-1-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)indolin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 73 (550 mg, 2,7 mmol) y el producto intermedio 3 (1,76 g, 3,71 mmol) como un sólido amarillo (620 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 75: 2-(3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo:

Se suspendió hidruro de sodio (60 %) (18,22 g, 0,46 mol) en DMSO (360 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió malonato de dietilo (69,18 ml, 0,46 mol) a la mezcla anterior, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió 2-cloro-3-nitropiridina (31 g, 0,195 mol) a la mezcla de reacción anterior y se calentó hasta 100 °C durante 15 min. Después de 15 min, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se extinguió con una disolución acuosa de cloruro de amonio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con acetato de etilo (2*250 ml) y se lavó la fase de acetato de etilo con agua (2*500 ml). Se destiló la fase orgánica a vacío para obtener el compuesto del título como un gel marrón (55,2 g). Rendimiento: 100 %. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,88 (dd, J 4,6, 1,3, 1H), 8,61 (dd, J 8,4, 1,4, 1H), 7,75 (dd, J 8,3, 4,7, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 4H), 1,17 (t, J 7,1, 6H).

Producto intermedio 76: 2-(3-nitropiridin-2-il)acetato de etilo:

Se calentó una mezcla de producto intermedio 75 (55 g, 0,282 mol), cloruro de litio (20,65 g, 0,487 mol), DMSO (550 ml) y agua (3,5 ml, 0,194 mol) hasta 100 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con disolución de salmuera (500 ml). Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con acetato de etilo (2*200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5*200 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se destiló la fase orgánica para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (15:85) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un gel marrón (35,9 g). Rendimiento: 88 %. ^1H -RMN (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,84 (d, J 3,5, 1H), 8,54 (d, J 8,3, 1H), 7,68 (dd, J 8,2, 4,8, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,08 (q, J 7,1, 2H), 1,15 (t, J 7,1, 3H).

Producto intermedio 77: 2-metil-2-(3-nitropiridin-2-il)propanoato de etilo:

Se disolvió producto intermedio 76 (3,8 g, 18 mmol) en DMF (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A esta disolución se le añadieron yoduro de metilo (3,3 ml, 54 mmol) y 18-corona-6 (0,48 g, 1,8 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla de reacción se le añadió hidruro de sodio (60 %) (1,59 g, 39,8 mmol) por lotes y se agitó a 0 °C durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (2*100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5*100 ml) y se evaporaron en un rotavapor para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (8:92) como eluyente. Se combinaron las fracciones puras de Combi-flash y se destilaron para obtener el compuesto del título como un gel marrón (3 g). Rendimiento: 70 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,79 (d, J 4,5, 1H), 8,24 (d, J 8,1, 1H), 7,40 (dd, J 8,1, 4,6, 1H), 4,12 (q, J 7,1, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,20 (t, J 7,1, 3H).

Producto intermedio 78: 3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ona:

Se suspendió producto intermedio 77 (3 g, 12 mmol) en etanol (25 ml) y se añadieron formiato de amonio (3,17 g, 50,37 mmol) y Pd/C al 10 % (300 mg). Se agitó esta mezcla a 100 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción en un lecho de celite y se lavó el lecho de celite con MeOH y DCM (1:9) (250 ml). Se destilaron los filtrados combinados en un rotavapor para obtener un residuo. Se disolvió el residuo en una mezcla de MeOH y DCM (1:9) (250 ml) y se lavó con agua (2*100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (1,45 g). Rendimiento: 71 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,51 (s, 1H), 8,07 (d, J 4,4, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Producto intermedio 79: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 4 (1,5 g, 6,5 mmol) y el producto intermedio 78 (1,06 g, 6,5 mmol). Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (3:97) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un gel amarillo pálido (1,2 g). Rendimiento: 59 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,24 (d, J 4,8, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,18 (d, J 8, 1H), 5,92 9s, 1H), 4,11-4,05 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 1,41 (s, 6H).

Producto intermedio 80: 5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)nicotinaldehído:

Se disolvió producto intermedio 79 (620 mg, 2 mmol) en THF (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml). Se agitó esta mezcla a 80 °C durante 3 h. Después de 3 h, se enfrió la masa de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH y DCM (1:9) (2*100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para obtener el compuesto del título como un gel amarillo pálido (532 mg). Rendimiento: 100 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,18 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (d, J 4,2, 1H), 7,32 (d, J 8, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 1,43 (s, 6H).

Producto intermedio 81: 3,3-dimetil-1-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 80 (532 mg, 2 mmol) y el producto intermedio 3 (1,70 g, 4 mmol) como un sólido amarillo (762 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 82: 1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ona:

Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 1 (730 mg, 2,48 mmol) y el producto intermedio 78 (402 mg, 2,48 mmol). Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía combi-flash usando MeOH y DCM (2,5:97,5) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un gel marrón (460 mg). Rendimiento: 57 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,23 (d, J 5, 1H), 7,67 (dd, J 7,2, 2, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,51 (t, J 9,9, 1H), 7,23 (dd, J 8,5, 1H), 6,99 (d, J 8, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,97-3,91 (m, 2H), 1,43(s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Producto intermedio 83: 3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-4-fluorobenzaldehído:

Se disolvió producto intermedio 82 (440 mg, 1,34 mmol) en THF (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Después de 30 minutos, se enfrió la masa de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~ 7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH y DCM (1:9). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener el compuesto del título como un gel amarillo pálido (380 mg). Rendimiento: 100 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,02 (s, 1H), 8,25 (dd, J 5, 1,2, 1H), 8,23 (dd, J 6,8, 4,8, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 7,74 (t, J 9,6, 1H), 7,25 (dd, J 8, 5, 1H), 7,13 (d, J 8, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Producto intermedio 84: 1-(2-fluoro-5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)fenil)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ona:

- 5 Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 83 (380 mg, 1,33 mmol) y el producto intermedio 3 (1,70 g, 4 mmol) como un gel amarillo (404 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 85: 2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo:

- 10 Se disolvió producto intermedio 66 (2,5 g, 10,72 mmol) en DMF (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A esta disolución se le añadieron 1,2-dibromoetano (2,77 ml, 32,16 mmol) y 18-corona-6 (0,28 g, 1,072 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se le añadió hidruro de sodio (60 %) (943 mg, 23,6 mmol) por lotes a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h y a 70 °C durante 3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua a 0 °C y se extrajo con MeOH y DCM (1:9) (3*200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3*250 ml) y se evaporaron para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (4:96) como eluyente. Se combinaron las fracciones puras de Combi-flash y se destilaron para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,1 g). Rendimiento: 40 %. ¹H-RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,90 (d, J 8,2, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,12 (t, J 7,5, 1H), 6,81, (d, J 7,4, 1H), 1,82 (q, J 4,2, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,54 (q, J 3,9, 2H).

20 Producto intermedio 86: espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona:

- 25 Se disolvió producto intermedio 85 (1,1 g, 4,24 mmol) en diclorometano (40 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (3,27 ml, 42,4 mmol) a la mezcla y se agitó a 0 °C durante 30 min. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase acuosa con MeOH:DCM (1:9) (4*100 ml) y se evaporó la fase orgánica para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (650 mg). Rendimiento: 96 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,52 (s, 1H), 7,13 (td, J 7,6, 1,7, 1H), 6,97-6,85 (m, 3H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H).

30 Producto intermedio 87: 1'-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona:

- 35 Siguiendo el procedimiento general 1, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 4 (940 mg, 4,08 mmol) y el producto intermedio 86 (649 mg, 4,08 mmol). Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía combi-flash usando acetato de etilo y éter de petróleo (35:65) como eluyente. Se destilaron las fracciones puras combinadas de Combi-flash para obtener el compuesto del título como un gel marrón (501 mg). Rendimiento: 40 %. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,74 (d, J 2,3, 1H), 8,70 (d, J 1,7, 1H), 7,97 (d, J 2,1, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,84 (d, J 7,8, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,11-4,03 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H).

40 Producto intermedio 88: 5-(2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)nicotinaldehído:

- 45 Se disolvió producto intermedio 87 (480 mg, 1,56 mmol) en THF (15 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml). Se sometió esta mezcla a reflujo a 80 °C durante 3,5 h. Después de 3,5 h, se enfrió la masa de reacción hasta 0 °C y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a ~7 usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con MeOH y DCM (1:9) (2*150 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener el compuesto del título como un gel amarillo (411 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Producto intermedio 89: 1'-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona:

- 50 Siguiendo el procedimiento general 2, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 88 (411 mg, 1,56 mmol) y el producto intermedio 3 (1,33 g, 2,8 mmol) como un gel amarillo (411 mg). Rendimiento: 100 %. Se llevó el compuesto a la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

Ejemplo 1

- 55 4-((5-(3-Hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

- 60 Siguiendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 11 (1 g, 2,6 mmol), hidrato de hidrazina (156 mg, 3,12 mmol) y ácido acético (78 mg, 1,3 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 5,3:94,7. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 236 mg. Rendimiento en %: 23 %. p.f.: 110-113 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, J 7,8, 1H), 8,06 (d, J 8,1, 1H), 7,93 (t, J 8, 1H), 7,85 (t, J 8, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 (d, J 7,2, 1H), 7,21 (t, J 7,6, 1H), 7,11 (t, J 7,2, 1H), 6,69 (d, J 7,7, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 399,29 ([M+H]⁺).

65

Ejemplo 2

(R)-(+)-4-((5-(3-Hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

5 Método 1:

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 1). Pureza de HPLC quiral: 99,16, tiempo de retención: 11,48 min. p.f.: 97-100 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,58 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,7, 1H), 8,52 (d, J 2,2, 1H), 8,26 (d, J 7,4, 1H), 8,06 (d, J 8,0, 1H), 7,93 (t, J 7,8, 1H), 7,85 (t, J 7,8, 1H), 7,79 (t, J 2,0, 1H), 7,43 (d, J 6,9, 1H), 7,22 (t, J 7,8, 1H), 7,11 (t, J 7,6, 1H), 6,69 (d, J 7,6, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 399,39 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: +30,36° [MeOH: cloroformo (1:9); c 1,0]

Método 2:

Se convirtió 5-bromonicotinaldehído en acetal mediante tratamiento con etilenglicol. Se hizo reaccionar el acetal anterior en condiciones de Buchwald con acetato de (R)-(+)-3-metil-2-oxoindolin-3-ilo para dar acetato de (R)-(+)-1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-2-oxoindolin-3-ilo. Se desprotegió (R)-(+)-1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-2-oxoindolin-3-ilo en condiciones ácidas para dar acetato de (R)-(+)-1-(5-formilpiridin-3-il)-3-metil-2-oxoindolin-3-ilo. Se hizo reaccionar el acetato de (R)-(+)-1-(5-formilpiridin-3-il)-3-metil-2-oxoindolin-3-ilo obtenido de este modo con bromuro de (3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)trifenilfosfonio en condiciones de reacción de Wittig para dar acetato de (R)-(+)-3-metil-2-oxo-1-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)indolin-3-ilo. Se hizo reaccionar acetato de (R)-(+)-3-metil-2-oxo-1-(5-((3-oxoisobenzofuran-1(3H)-iliden)metil)piridin-3-il)indolin-3-ilo con hidrato de hidrazina para dar (R)-(+)-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona.

Método 3: También se sintetizó el compuesto del título siguiendo el procedimiento facilitado en el ejemplo 1 y usando el producto intermedio quiral 5 (R)-(+)-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona.

Ejemplo 3

(S)-(-)-4-((5-(3-Hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 1). Pureza de HPLC quiral: 99,82, tiempo de retención: 13,61 min. p.f.: 94-97 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,59 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,7, 1H), 8,52 (d, J 2,2, 1H), 8,26 (d, J 7,8, 1H), 8,06 (d, J 7,9, 1H), 7,93 (t, J 7,6, 1H), 7,85 (t, J 8,0, 1H), 7,79 (t, J 2, 1H), 7,43 (d, J 7,2, 1H), 7,21 (t, J 7,8, 1H), 7,11 (t, J 7,8, 1H), 6,69 (d, J 7,8, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 399,41 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -26,44° [MeOH: cloroformo (1:9); c 1,0]

40 Ejemplo 4. 4-(4-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona:

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 8 (800 mg, 1,99 mmol), hidrato de hidrazina (119 mg, 2,4 mmol) y ácido acético (59 mg, 1 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 3:97. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 240 mg. Rendimiento en %: 29 %. p.f.: 131-134 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,60 (s, 1H), 8,25 (d, J 7,7, 1H), 7,99 (d, J 7,9, 1H), 7,90 (t, J 7,3, 1H), 7,81 (t, J 7,3, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,09 (t, J 7,3, 1H), 6,46 (d, J 7,7, 1H), 6,25 (s, 0,4H), 6,13 (s, 0,6H), 4,39 (s, 1,2 H), 4,36 (s, 0,8 H), 1,50 (s, 1,8 H), 1,45 (s, 1,2 H). EM (m/z): 416,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5. 4-((5-(3-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 19 (900 mg, 2,26 mmol), hidrato de hidrazina (135 mg, 2,71 mmol) y ácido acético (67 mg, 1,13 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 5:95. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 200 mg. Rendimiento en %: 21 %. p.f.: 117-120 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,58 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,4, H), 8,50 (d, J 2,1, 1H), 8,26 (d, J 7,7, 1H), 8,07 (d, J 8, 1H), 7,94 (t, J 7, 1H), 7,85 (t, J 7,2, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,40 (d, J 7,2, 1H), 7,23 (t, J 7,1, 1H), 7,12 (t, J 7,5, 1H), 6,70 (d, J 7,8, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 0,68 (t, J 7,4, 3H). EM (m/z): 413,43 ([M+H]⁺).

Ejemplo 6. 7-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 24 (650 mg, 1,61 mmol), hidrato de hidrazina (97 mg, 1,94 mmol) y ácido acético (48 mg, 0,81 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 4:96. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 110 mg. Rendimiento en %: 16 %. p.f.: 133-136 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,69 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,5, 1H), 8,53 (d, J 2,1, 1H), 8,19 (dd, J 8,9, 5,0, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,7, 1H), 7,84 (td, J 8,8, 2,7, 1H), 7,81 (t, J 2,7, 1H), 7,44 (d, J 7, 1H), 7,23 (t, J 7,7, 1H), 7,11 (t, J 7,4, 1H), 6,71 (d, J 7,8, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 417,47 ([M+H]⁺).

Ejemplo 7. (+)-7-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 7-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 6). Pureza de HPLC quiral: 99,54, tiempo de retención: 5,86 min. p.f.: 148-151 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,69 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,6, 1H), 8,53 (d, J 2,0, 1H), 8,19 (dd, J 9,2, 5,2, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,7, 1H), 7,84 (td, J 8,8, 2,7, 1H), 7,80 (t, J 2,7, 1H), 7,44 (d, J 7, 1H), 7,23 (t, J 7,6, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,71 (d, J 7,6, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 417,32 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: +23,51° [MeOH: cloroformo (1:9); c 0,5]

Ejemplo 8. (-)-7-Fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 7-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 6). Pureza de HPLC quiral: 99,64 %, tiempo de retención: 6,75 min. p.f.: 138-141 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,69 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,5, 1H), 8,53 (d, J 2,1, 1H), 8,19 (dd, J 8,9, 5, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,7, 1H), 7,84 (t, J 8,8, 2,7, 1H), 7,80 (t, J 2,7, 1H), 7,44 (d, J 7,6, 1H), 7,23 (t, J 7,6, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,71 (d, J 7,6, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 417,28 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -27,74° [MeOH: cloroformo (1:9); c 0,5]

Ejemplo 9. 6-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Siguiendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 28 (650 mg, 1,61 mmol), hidrato de hidrazina (97 mg, 1,94 mmol) y ácido acético (48 mg, 0,80 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 4,1:95,9. Aspecto: Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 210 mg. Rendimiento en %: 31 %. p.f.: 132-135 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,66 (s, 1H), 8,65 (d, J 1,6, 1H), 8,53 (d, J 2,2, 1H), 8,33 (dd, J 8,8, 5,7, 1H), 7,93 (dd, J 9,8, 2,2, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (t, J 8,8, 1H), 7,44 (d, J 7, 1H), 7,23 (t, J 7,7, 1H), 7,12 (t, J 7,1, 1H), 6,73 (d, J 7,8, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,49 (s, 3H). EM (m/z): 417,43 ([M+H]⁺).

Ejemplo 10. 7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Siguiendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 33 (350 mg, 0,83 mmol), hidrato de hidrazina (49 mg, 1 mmol) y ácido acético (24 mg, 0,42 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 4,2:95,8. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 140 mg. Rendimiento en %: 38 %. p.f.: 157-160 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,68 (s, 1H), 8,64 (d, J 2, 1H), 8,52 (d, J 2, 1H), 8,19 (dd, J 8,8, 5, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,6, 1H), 7,84 (td, J 8,8, 2,6, 1H), 7,81 (t, J 2, 1H), 7,35 (dd, J 7,8, 2,4, 1H), 7,07 (td, J 8,8, 2,5, 1H), 6,75 (dd, J 8,8, 4,0, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,50 (s, 3H). EM (m/z): 435,32 ([M+H]⁺).

Ejemplo 11. (+)-7-Fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 10). Pureza de HPLC quiral: 99,90 %, tiempo de retención: 5,88 min. p.f.: 148-151 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,69 (s, 1H), 8,64 (d, J 2, 1H), 8,52 (d, J 2, 1H), 8,19 (dd, J 8,8, 5, 1H), 7,94 (dd, J 8,4, 2,4, 1H), 7,84 (td, J 8,8, 2,4, 1H), 7,81 (t, J 2, 1H), 7,35 (dd, J 8,2, 8, 1H), 7,08 (td, J 8,8, 2,4, 1H), 6,75 (dd, J 8,4, 4,0, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,50 (s, 3H). EM (m/z): 435,39 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: +17,79° [MeOH: cloroformo (1:9); c 0,5]

Ejemplo 12. (-)-7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 10). Pureza de HPLC quiral: 99,28 %, tiempo de retención: 6,92 min. p.f.: 154-157 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,69 (s, 1H), 8,64 (d, J 2, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,19 (dd, J 8,8, 5, 1H), 7,94 (dd, J 8,4, 2,4, 1H), 7,84 (td, J 8,4, 2,4, 1H), 7,81 (t, J 2, 1H), 7,36 (dd, J 7,6, 2,4, 1H), 7,08 (td, J 9,2, 2,8, 1H), 6,75 (dd, J 8,4, 4,0, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,50 (s, 3H). EM (m/z): 435,33 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -25,52° [MeOH: cloroformo (1:9); c 0,5]

Ejemplo 13. 4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Siguiendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 32 (351 mg, 0,87 mmol), hidrato de hidrazina (52 mg, 1,05 mmol) y ácido acético (26 mg, 0,44 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 5,1:94,9. Aspecto: Sólido parduzco. Rendimiento: 90 mg. Rendimiento en %: 25 %. p.f.: 116-120 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,58 (s, 1H), 8,65 (d, J 2, 1H), 8,52 (d, J 2, 1H), 8,26 (d, J 7,4 1H), 8,06 (d, J 7,9, 1H), 7,93 (t, J 8,4, 1H), 7,85 (t, J 7,4, 1H), 7,80 (t, J 2, 1H), 7,35 (dd, J 7,9, 2,6, 1H), 7,06 (td, J 8,8, 2,7, 1H), 6,72 (dd, J 8,6, 4,1, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,49 (s, 3H). EM (m/z): 417,35 ([M+H]⁺).

Ejemplo 14. (+)-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 13). Pureza de HPLC quiral: 99,65 %, tiempo de retención: 6,05 min. p.f.: 198-201 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,59 (s, 1H), 8,65 (d, J 2,5, 1H), 8,52 (d, J 1,2, 1H), 8,26 (d, J 8, 1H), 8,06 (d, J 8, 1H), 7,94 (t, J 7,6, 1H), 7,85 (t, J 7,4, 1H), 7,80 (t, J 2, 1H), 7,35 (dd, J 8, 2,4, 1H), 7,06 (td, J 8,8, 2,8, 1H), 6,72 (dd, J 8,8, 4, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,49 (s, 3H). EM (m/z): 417,33 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: +23,63° [MeOH: cloroformo (1:9); c 0,5]

Ejemplo 15. (-)-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 13). Pureza de HPLC quiral: 98,81 %, tiempo de retención: 7,61 min. p.f.: 197-200 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,59 (s, 1H), 8,65 (d, J 2,5, 1H), 8,52 (d, J 2, 1H), 8,26 (d, J 8, 1H), 8,06 (d, J 8, 1H), 7,94 (t, J 7,6, 1H), 7,85 (t, J 7,4, 1H), 7,80 (t, J 2, 1H), 7,35 (dd, J 8, 2,6, 1H), 7,06 (td, J 8,8, 2,8, 1H), 6,72 (dd, J 8,8, 4,2, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,49 (s, 3H). EM (m/z): 417,34 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -28,17° [MeOH: cloroformo (1:9); c 0,5]

Ejemplo 16. 7-fluoro-4-((5-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Siguiendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 37 (400 mg, 1 mmol), hidrato de hidrazina (59 mg, 1,19 mmol) y ácido acético (29 mg, 0,5 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 4,7:95,3. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 150 mg. Rendimiento en %: 36 %. p.f.: 125-128 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,57 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, J 7,3, 1H), 8,06 (d, J 8, 1H), 7,92 (t, J 7, 1H), 7,84 (t, J 7,2, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (dd, J 8,1, 5,6, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,54 (dd, J 9,4, 2,1, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 417,33 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17. 7-fluoro-4-((5-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Siguiendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 38 (400 mg, 0,95 mmol), hidrato de hidrazina (72 mg, 1,56 mmol) y ácido acético (39 mg, 0,47 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 3,8:96,2. Aspecto: Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 90 mg. Rendimiento en %: 22 %. p.f.: 219-221 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,68 (s, 1H), 8,66 (d, J 7,1, 1H), 8,52 (d, J 2,2, 1H), 8,17 (dd, J 9, 5,04, 1H), 7,93 (dd, J 8,8, 2,7, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,45 (dd, J 8,2, 5,7, 1H), 6,91 (t, J 10,1, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 435,32 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18. 4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Siguiendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 15 (500 mg, 1,3 mmol), hidrato de hidrazina (78 mg, 1,56 mmol) y ácido acético (39 mg, 0,65 mmol). Purificación: cromatografía en columna sobre gel de sílice de 100-200 de malla. Eluyente: MeOH y DCM: 1,5:98,5. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 35 mg. Rendimiento en %: 6,7 %. p.f.: 203-205 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,63 (s, 1H), 8,51 (d, J 5,2, 1H), 8,28 (d, J 6,8, 1H), 7,99 (d, J 8, 1H), 7,91 (td, J 7,2, 1,2, 1H), 7,84 (t, J 7,2, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, J 8, 1H), 7,44 (d, J 6,8, 1H), 7,39 (d, J 5,2, 1H), 7,26 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 7,14 (t, J 7,6, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 399,11 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19. (-)-4-((2-(3-Hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 18). Pureza de HPLC quiral: 99,54 %, tiempo de retención: 9,19 min. p.f.: 207-210 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,63 (s, 1H), 8,49 (d, J 5,2, 1H), 8,26 (d, J 7,6, 1H), 7,98 (d, J 8, 1H), 7,90 (td, J 7,2, 1,2, 1H), 7,83 (t, J 7,2, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, J 8, 1H), 7,42 (d, J 7,2, 1H), 7,37 (d, J 5,0, 1H), 7,26 (td, J 7,6, 1,6, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 399,29 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -33,01° [MeOH: cloroformo (1:9); c 0,5]

Ejemplo 20. (+)-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 18). Pureza de HPLC quiral: 99,11 %, tiempo de retención: 11,22 min. p.f.: 205-208 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,63 (s, 1H), 8,49 (d, J 5,2, 1H), 8,26 (d, J 7,6, 1H), 7,98 (d, J 8, 1H), 7,90 (td, J 7,2, 1,2, 1H), 7,83 (t, J 7,2, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, J 8, 1H), 7,44 (d, J 6,8, 1H), 7,37 (d, J 5,0, 1H), 7,26 (td, J 7,6, 1,2, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,47 (s, 3H). EM (m/z): 399,29 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: +29,62° [MeOH: cloroformo (1:9); c 0,5]

Ejemplo 21. 7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 39 (640 mg, 1,3 mmol), hidrato de hidrazina (32 mg, 0,65 mmol) y ácido acético (16 mg, 0,27 mmol). Purificación: cromatografía en columna sobre gel de sílice de 60-120 de malla: 3,8:96,2. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 23 mg. Rendimiento en %: 5,2 %. p.f.: 187-189 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,74 (s, 1H), 8,50 (d, J 5,2, 1H), 8,10 (dd, J 9,0, 5, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,4 1H), 7,80 (td, J 8,8, 2,8, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J 8, 1H), 7,42 (d, J 7,6, 1H), 7,36 (d, J 5,2, 1H), 7,26 (td, J 8, 1, 1H), 7,13 (t, J 7,2, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). EM (m/z): 417,16 ([M+H]⁺).

Ejemplo 22. (-)-7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 21). Pureza de HPLC quiral: 99,95 %, tiempo de retención: 8,23 min. p.f.: 165-168 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,74 (s, 1H), 8,50 (d, J 5,2, 1H), 8,10 (dd, J 9,0, 5,2, 1H), 7,94 (dd, J 8,8, 2,4 1H), 7,80 (td, J 8,8, 2,8, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J 8, 1H), 7,42 (d, J 7,6, 1H), 7,36 (d, J 5,2, 1H), 7,26 (td, J 8, 1, 1H), 7,13 (t, J 7,2, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,47 (s, 3H). EM (m/z): 417,28 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -29,17° [MeOH: cloroformo (1:9); c 0,5]

Ejemplo 23. (+)-7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 21). Pureza de HPLC quiral: 99,23 %, tiempo de retención: 10,79 min. p.f.: 167-170 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,74 (s, 1H), 8,50 (d, J 5,2, 1H), 8,10 (dd, J 8,8, 4,8, 1H), 7,95 (dd, J 8,8, 2,4, 1H), 7,80 (td, J 8,8, 2,8, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J 8, 1H), 7,42 (d, J 7,2, 1H), 7,36 (d, J 5,2, 1H), 7,26 (d, J 7,6, 1H), 7,13 (t, J 7,2, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,47 (s, 3H). EM (m/z): 417,30 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: +24,29° [MeOH: cloroformo (1:9); c 0,5]

Ejemplo 24. 7-fluoro-4-((2-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona:

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 42 (508 mg, 1,2 mmol), hidrato de hidrazina (72 mg, 1,45 mmol) y ácido acético (36 mg, 0,6 mmol). Purificación: cromatografía en columna sobre gel de sílice de 100-200 de malla: 2:98. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 80 mg. Rendimiento en %: 15,2 %. p.f.: 225-228 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,73 (s, 1H), 8,49 (d, J 4,8, 1H), 8,10 (dd, J 8,8, 4,8, 1H), 7,95 (dd, J 8,8, 2,8, 1H), 7,81 (td, J 8,4, 2,8, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (dd, J 9,2, 4,8, 1H), 7,37 (dd, J 4,8, 1,5, 1H), 7,33 (dd, J 8,0, 2,8 1H), 7,12 (td, J 9,2, 2,8, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,49 (s, 3H). EM (m/z): 435,14 ([M+H]⁺).

Ejemplo 25. 4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 45 (670 mg, 1,5 mmol), hidrato de hidrazina (100 mg, 2 mmol) y ácido acético (41 mg, 0,69 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 2: 98. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 360 mg. Rendimiento en %: 52 %. p.f.: 258-260 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,57 (s, 1H), 8,70 (d, J 2, 1H), 8,52 (d, J 2, 1H), 8,26 (d, J 7,6, 1H), 8,08 (d, J 8, 1H), 7,94 (t, J 8,4, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,57 (d, J 7,6, 1H), 7,42 (t, J 7,6, 1H), 7,23 (t, J 7,6, 1H), 6,81 (d, J 8, 1H), 4,49 (s, 2H). EM (m/z): 453,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 26. (+)-4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 25). Pureza de HPLC quiral: 99,5 %, tiempo de retención: 4,2 min. p.f.: 170-174 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,60 (s, 1H), 8,71 (d, J 1,6, 1H), 8,54 (d, J 2,4, 1H), 8,29 (dd, J 8,0, 1,2, 1H), 8,10 (d, J 8,0, 1H), 7,98 (dt, J 7,2, 1,2, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,59 (d, J 7,6, 1H), 7,46 (dt, J 7,6, 1,2, 1H), 7,27 (dt, J 8,0, 0,8, 1H), 6,83 (d, J 8,0, 1H), 4,50 (s, 2H). EM (m/z): 453,33 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: +46,33° [cloroformo; c 0,15].

Ejemplo 27. (-)-4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Usando los métodos preparativos notificados en el procedimiento general 4, se resolvió el compuesto del título como un enantiómero puro a partir de la mezcla racémica de 4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona (ejemplo 25). Pureza de HPLC quiral: 99,9 %, tiempo de retención: 7,3 min. p.f.: 210-214 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,60 (s, 1H), 8,71 (d, J 2,0, 1H), 8,54 (d, J 2,4, 1H), 8,29 (dd, J 8,0, 0,8, 1H), 8,11 (d, J 8,0, 1H), 7,98 (dt, J 7,6, 1,6, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,59 (d, J 7,2, 1H), 7,46 (dt, J 8,0, 1,2, 1H), 7,27 (dt, J 7,6, 0,8, 1H), 6,83 (d, J 8,4, 1H), 4,50 (s, 2H). EM (m/z): 453,33 ([M+H]⁺). [α]_D²⁵: -41,50° [cloroformo; c 0,15].

Ejemplo 28. 4-(3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

Se mezclaron compuesto intermedio 49 (7,5 g, 19,6 mmol), hidrato de hidrazina (1,26 g, 25,2 mmol) y 2-propanol (150 ml) y se sometieron a reflujo a 100 °C durante 3 h. Después de 3 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción. Se extrajo la fase acuosa con MeOH y DCM (1:9) (3*150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se destilaron para obtener un sólido. Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 4: 96. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 4,7 g. Rendimiento en %: 60 %. p.f.: 240-243 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,61 (s, 1H), 8,26 (d, J 8, 1H), 8,00 (d, J 8, 1H), 7,90 (t, J 7,6, 1H), 7,83 (t, J 7,6, 1H), 7,49 (t, J 7,6, 1H), 7,41 (t, J 6,2, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, J 7,6, 1H), 7,18 (t, J 8, 1H), 7,08 (t, J 7,6, 1H), 6,60 (d, J 7,6, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,47 (s, 3H). EM (m/z): 398,27 ([M+H]⁺).

Ejemplo 29. 7-fluoro-4-(4-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

Se mezclaron compuesto intermedio 51 (3 g, 7 mmol), hidrato de hidrazina (500 mg, 9 mmol) y 2-propanol (60 ml) y se sometieron a reflujo a 100 °C durante 3 h. Después de 3 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción. Se extrajo la fase acuosa con MeOH y DCM (1:9) (2*25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se destilaron para obtener un sólido. Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 3:97. Aspecto: Sólido marrón pálido. Rendimiento: 1,3 g. Rendimiento en %: 40 %. p.f.: 207-210 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,72 (s, 1H), 8,16-8,09 (m, 1H), 7,94 (d, J 7,6, 1H), 7,81 (t, J 8, 1H), 7,51 (d, J 5,2, 1H), 7,44 (d, J 6,8, 2H), 7,39 (d, J 6,4, 1H), 7,22 (t, J 7,6, 1H), 7,11 (t, J 7,2, 1H), 6,50 (d, J 5,6, 1H), 6,27 (s, 0,4 H), 6,15 (s, 0,6 H), 4,41 (s, 1,2 H), 4,38 (s, 0,8 H), 1,51 (s, 1,2 H), 1,47 (s, 1,8 H). EM (m/z): 434,26 ([M+H]⁺).

Ejemplo 30. 4-((5-(3-metoxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Se suspendió producto intermedio 52 (1,25 g, 3 mmol) en MeOH (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se le añadió metóxido de sodio (972 mg, 4,5 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta t.a. y se agitó a t.a. durante 2 h. Después de 2 h, se extinguió la mezcla de reacción con agua (250 ml) y se extrajo la fase acuosa con una mezcla de DCM y MeOH (9:1) (2*50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml) y una disolución acuosa de ácido cítrico al 5 % (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló a vacío para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 65 mg. Rendimiento en %: 5,3 %. p.f.: 207-210 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, J 2, 1H), 8,28 (d, J 8, 1H), 8,08 (d, J 7,6, 1H), 7,95 (t, J 7,6, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (t, J 7,6, 1H), 7,45 (d, J 7,6, 1H), 7,31 (t, J 7,6, 1H), 7,19 (t, J 7,6, 1H), 6,75 (d, J 7,6, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). EM (m/z): 413,34 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31. 4-(3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

Se mezclaron compuesto intermedio 58 (210 mg, 0,55 mmol), hidrato de hidrazina (35 mg, 0,7 mmol) y 2-propanol (5,2 ml) y se sometieron a reflujo a 100 °C durante 3 h. Después de 3 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción. Se extrajo la fase acuosa con MeOH y DCM (1:9) (2*50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se destilaron para obtener un sólido. Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 5:95. Aspecto: Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 30 mg. Rendimiento en %: 14 %. p.f.: 133-136 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,60 (s, 1H), 8,39 (d, J 4,4, 1H), 8,27 (dd, J 8, 1,2, 1H), 8,02 (d, J 8, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (td, J 8, 1,2, 1H), 7,83 (td, J 8, 1,2, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,32 (d, J 8, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,50 (s, 3H). EM (m/z): 399,40 ([M+H]⁺).

Ejemplo 32. Acetato de 3-metil-2-oxo-1-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)piridin-3-il)indolin-3-ilo

Se disolvió producto intermedio 52 (5 g, 12 mmol) en DMF (60 ml), se añadieron 18-corona-6 (3,17 g, 12 mmol) y acetato de cesio (9,21 g, 48 mmol). Se agitó esta mezcla a 80 °C durante 1,5 h. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM (3*100 ml). Se destilaron las fases orgánicas combinadas para obtener un producto bruto. Purificación: cromatografía en columna sobre gel de sílice de 60-120 de malla. Eluyente: MeOH y DCM: 4: 96. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 1,2 g. Rendimiento en %: 22,7 %. p.f.: 237-239 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,58 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,49 (d, J 2, 1H), 8,27 (d, J 8, 1H), 8,07 (d, J 8, 1H), 7,94 (t, J 7,2, 1H), 7,85 (t, J 8, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 (d, J 7,6, 1H), 7,26 (t, J 7,6, 1H), 7,12 (t, J 7,6, 1H), 6,69 (d, J 7,6, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,63 (s, 3H). EM (m/z): 441,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 33. 4-(4-fluoro-3-(2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona

Siguiendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 65 (200 mg, 0,54 mmol), hidrato de hidrazina (32 mg, 0,65 mmol) y ácido acético (16 mg, 0,27 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 2,7:97,3. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 12 mg. Rendimiento en %: 5,8 %. p.f.: 232-235 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,59 (s, 1H), 8,25 (d, J 7,8, 1H), 7,99 (d, J 7,8, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 7,32 (d, J 7,2, 1H), 7,14 (t, J 7,6, 1H), 7,06 (t, J 7,2, 1H), 6,44 (d, J 7,6, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,76 (d, J 5, 2H). EM (m/z): 386,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 34. 4-(3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 71 (600 mg, 1,5 mmol), hidrato de hidrazina (90 mg, 1,8 mmol) y ácido acético (45 mg, 0,75 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 2:98. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 340 mg. Rendimiento en %: 54 %. p.f.: 129-132 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,59 (s, 1H), 8,25 (d, J 7,7, 1H), 8,00 (d, J 7,8, 1H), 7,90 (t, J 7, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,52 (d, J 6,2, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,15 (t, J 7,5, 1H), 7,09 (t, J 7,2, 1H), 6,48 (d, J 7,7, 1H), 4,37 (s, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). EM (m/z): 414,45 ([M+H]⁺)

Ejemplo 35. 4-((5-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 74 (600 mg, 1,57 mmol), hidrato de hidrazina (94 mg, 1,88 mmol) y ácido acético (47 mg, 0,78 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 3:97. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 260 mg. Rendimiento en %: 41 %. p.f.: 221-224 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,58 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, J 7,8, 1H), 8,06 (d, J 7,8, 1H), 7,93 (t, J 7,8, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,43 (d, J 7,2, 1H), 7,18 (t, J 7,6, 1H), 7,10 (t, J 7,3, 1H), 6,70 (d, J 7,7, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,37 (s, 6H). EM (m/z): 397,47 ([M+H]⁺).

Ejemplo 36. 4-((5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 81 (762 mg, 1,99 mmol), hidrato de hidrazina (119 mg, 2,38 mmol) y ácido acético (59 mg, 0,99 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 5:2:94,8. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 300 mg. Rendimiento en %: 38 %. p.f.: 242-245 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,58 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (d, J 7,8, 1H), 8,22 (d, J 4,6, 1H), 8,05 (d, J 8, 1H), 7,93 (t, J 7,6, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (t, J 7,4, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,12 (d, J 7,8, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,38 (s, 6H). EM (m/z): 398,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 37. 4-(3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 84 (390 mg, 0,97 mmol), hidrato de hidrazina (49 mg, 1,17 mmol) y ácido acético (29 mg, 0,49 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 3:2:96,8. Aspecto: Sólido blanquecino. Rendimiento: 168 mg. Rendimiento en %: 42 %. p.f.: 114-117 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,59 (s, 1H), 8,25 (d, J 7,8, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 7,99 (d, J 8, 1H), 7,90 (t, J 7, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,20 (dd, J 8, 5,04, 1H), 6,91 (d, J 7,9, 1H), 4,37 (s, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H). EM (m/z): 415,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 38. 1'-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Seguendo el procedimiento general 3, se sintetizó el compuesto del título a partir del producto intermedio 89 (591 mg, 1,55 mmol), hidrato de hidrazina (93 mg, 1,86 mmol) y ácido acético (46 mg, 0,78 mmol). Purificación: Combi-flash. Eluyente: MeOH y DCM: 3:1:96,9. Aspecto: Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 160 mg. Rendimiento en %: 26 %. p.f.: 219-222 °C. ¹H-RMN (δ ppm, DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,57 (s, 1H), 8,63 (d, J 1,7, 1H), 8,57 (d, J 2,3, 1H), 8,26 (d, J 7,8, 1H), 8,07 (d, J 8, 1H), 7,93 (t, J 7, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,79 (d, J 7,8, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H). EM (m/z): 395,35 ([M+H]⁺).

Ensayos biológicos

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos. A continuación se proporcionan ensayos farmacológicos adecuados que se pueden llevar a cabo para evaluar los compuestos descritos en la presente memoria.

Ejemplo 1

Ensayo de proliferación celular para determinar el GI₅₀ para compuestos de fórmula (I) en líneas celulares HCT-116 y UWB 1.289 (ensayo de MTT)

Protocolo de ensayo:

El día "0", se sembraron las células de ensayo en 100 µl/pocillo en medio completo en una placa de 96 pocillos por triplicado y se incubaron las placas a 37 °C y el 5 % de CO₂. El día 1, se añadieron 10 µl de MTT (5 mg/ml) a la columna designada para el día "0". Se mezcló bien la columna y se incubó a 37 °C y el 5 % de CO₂ durante 3,5 horas. Se sedimentaron las células a 4000 rpm durante 10 minutos. Se extrajo el medio por aspiración y se añadieron 150 µl de DMSO a las células y se mezclaron mediante pipeteado para disolver los cristales. Se leyó la placa a A560 nm y A640 nm. Se diluyeron las diluciones en DMSO de los inhibidores hasta 3 veces la concentración requerida en el medio de crecimiento. Se trataron las células en cada pocillo con 50 µl de medio completo que contenía inhibidor. La concentración

de DMSO en el pocillo era del 0,1 %. Se incubaron las placas a 37 °C y el 5 % de CO₂ según se requirió durante 144 horas. Se añadieron 15 µl de MTT (5 mg/ml) a los pocillos. Se incubaron las placas a 37 °C y el 5 % de CO₂ durante 3,5 horas. Tras la incubación, se sedimentan las células a 4000 rpm durante 10 min. Se extrajo el medio por aspiración y se añadieron 150 µl de DMSO por pocillo para disolver los cristales de formazán. Se leyó la placa a A560 nm y A640 nm.

Resultados: Se determinaron los valores de GI₅₀ para los compuestos de la invención. Los valores de GI₅₀ se proporcionan a continuación en la tabla 2:

Ejemplo 2

Ensayo enzimático de PARP para la determinación de la IC₅₀ de compuestos de fórmula (1)

Protocolo de ensayo:

Etapla 1 - Recubrimiento:

1) Recubrir 25 µl de disolución de histona sobre una placa de 384 pocillos tal como se describe a continuación:

- Diluir una mezcla de histona 5x 1:5 con PBS.
- Añadir 25 µl de disolución de histona diluida a cada pocillo e incubar a 4 °C durante la noche.
- Lavar la placa tres veces usando 100 µl de tampón de PBST (PBS 1x que contiene Tween20 al 0,05 %) por pocillo.
- Golpear la placa sobre una toalla de papel limpia para eliminar el líquido.
- Bloquear los pocillos añadiendo 100 µl de tampón de bloqueo 3 a cada pocillo. Incubar a temperatura ambiente durante 1 h y 15 minutos.
- Lavar la placa tres veces con 100 µl de tampón de PBST tal como se describió anteriormente.
- Golpear la placa sobre una toalla de papel limpia para eliminar el líquido.

Etapla 2: Reacción de ribosilación:

1) Preparación de tampón de PARP 1X:

- Preparar tampón de PARP 1x añadiendo 1 parte de tampón de PARP 10x a 9 partes de agua destilada (v/v). Para preparar 500 µl de tampón de PARP 1X, añadir 50 µl de tampón de ensayo de PARP 10X a 450 µl de H₂O y mezclar bien.

2) Preparación de la mezcla maestra de ribosilación:

- N pocillos x (1,25 µl de tampón de PARP 10x + 1,25 µl de mezcla de ensayo de PARP 10X + 2,5 µl de ADN activado + 7,5 µl de agua destilada). Añadir 12,5 µl a cada pocillo.

3) Preparación de la disolución de inhibidor:

- Se preparó una disolución madre 10 mM del inhibidor en DMSO. A partir de la disolución madre 10 mM, se prepararon concentraciones 250X del inhibidor en DMSO.
- Se diluyeron adicionalmente las concentraciones en DMSO 250X del inhibidor hasta concentraciones 10X en tampón de cinasa 1X.
- Se añadieron 2,5 µl (concentraciones 10X) de tampón de cinasa que contenía inhibidor a cada pocillo.
- Para el “control positivo” y el “blanco”, se añadieron 2,5 µl de tampón de cinasa que contenía DMSO (4 %).
- La concentración final de DMSO en el pocillo era del 0,4 %.

4) Preparación de la disolución de enzima:

- Descongelar enzima PARP1 sobre hielo. Tras la primera descongelación, hacer girar brevemente el tubo que contiene la enzima para recuperar todo el contenido del tubo. Calcular la cantidad de PARP1 requerida para el ensayo y diluir la enzima hasta 2,0 ng/µl con tampón de PARP 1x.

• Iniciar la reacción añadiendo 10 µl de enzima PARP1 diluida a los pocillos denominados “control positivo” e “inhibidor de prueba”.

• A los pocillos denominados “blanco”, añadir 10 µl de tampón de PARP 1X.

• Centrifugar la placa a 1000 rpm durante 30 segundos e incubar a temperatura ambiente durante 60 min.

• Desechar la mezcla de reacción después de 1 hora, lavar la placa tres veces con 100 µl de tampón de PBST y golpear la placa sobre una toalla de papel limpia tal como se describió anteriormente.

Etapa 3: Detección:

1) Preparación de estreptavidina-HRP:

• Diluir estreptavidina-HRP 1:50 en tampón de bloqueo.

• Añadir 25 µl de estreptavidina-HRP diluida a cada pocillo. Incubar durante 30 min a temperatura ambiente.

• Lavar tres veces con 100 µl de tampón de PBST y golpear la placa sobre una toalla de papel limpia tal como se describió anteriormente.

2) Preparación de sustrato de ECL:

• Justo antes de usar, mezclar en hielo cantidades iguales de sustrato A de ECL de ELISA y sustrato B de ECL de ELISA y añadir 50 µl por pocillo.

• Leer inmediatamente la placa en la placa de microtitulación en el ajuste de quimioluminiscencia. El valor de “blanco” se resta de todos los demás valores.

Resultados: Los valores de % de inhibición y los valores de IC₅₀ se proporcionan a continuación en la tabla 2:

Ejemplo 3

Se sembraron células UWB 1.289 en placas a una densidad predeterminada en una placa de 6 pocillos en sus medios respectivos y se incubaron las placas a 37 °C y el 5 % de CO₂ durante la noche. Tras una incubación durante una noche, se trataron las placas con las concentraciones deseadas del compuesto o DMSO y se incubaron las placas a 37 °C y el 5 % de CO₂ según se requirió durante 24 horas.

Tras completar 24 horas de incubación, se prepararon lisados celulares totales a partir de las muestras tratadas.

Se analizaron los lisados mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western y se analizaron con sonda con un anticuerpo monoclonal específico para PAR humana o un anticuerpo monoclonal de beta-actina específico para seres humanos (control de carga).

Se revelaron imágenes de inmunotransferencia de tipo Western después de exponerlas a un sustrato quimioluminiscente y se capturaron imágenes en un sistema de obtención de imágenes.

Se midieron bandas específicas de diana y bandas específicas de carga usando análisis densitométrico. Se normalizaron los valores densitométricos de bandas específicas de diana con respecto a los valores de control de carga. Se calculó el % de inhibición de PAR con respecto a muestras tratadas con DMSO.

Resultados: Los valores de % de inhibición se proporcionan a continuación en la tabla 2:

Tabla 2

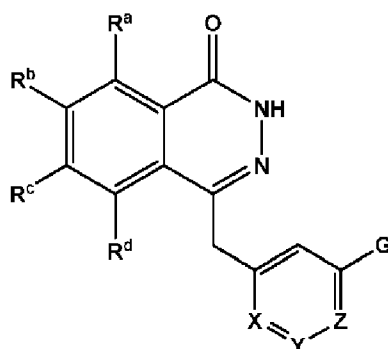
Ej. n.º	% de inhibición		IC ₅₀ (nM)				% de inhibición de PAR en UWB 1.289 a 10 nM
	10 nM	100 nM	IC ₅₀ (nM)-PARP1	IC ₅₀ (nM)-PARP2	HCT-116	UWB 1.289	
1	A	A	+	+	E1	A1	B
2	-	-	+	+	B1	A1	A
3	-	-	+	+	E1	E1	D
4	A	A	-	-	-	-	-
5	A	A	-	-	-	-	-

Ej. n.º	% de inhibición		IC ₅₀ (nM)				% de inhibición de PAR en UWB 1.289
	10 nM	100 nM	IC50 (nM)-PARP1	IC50 (nM)-PARP2	HCT-116	UWB 1.289	a 10 nM
6	A	A	+	+	E1	B1	-
7	-	-	+	+	A1	A1	A
8	-	-	+	+	C1	E1	C
9	A	A	-	-	-	-	-
10	A	A	+	-	C1	B1	-
11	A	A	+	+	A1	A1	A
12	A	A	+	+	E1	E1	D
13	A	A	+	+	B1	A1	
14	B	A	+	+	B1	A1	A
15	A	A	+	+	E1	E1	D
16	A	A	-	-	-	-	-
17	A	A	-	-	-	-	-
18	A	A	+	+	C1	B1	
19	A	A	+	+	D1	B1	
20	A	A	+	+	B1	A1	B
21	-	-	+	++	E1	D1	C
22	-	-	+	+	D	B1	C
23	-	-	+	+	E1	E1	D
24	-	-	+	+	C1	B1	C
25	A	A	+	+	E1	B1	C
26	A	A					
27	C	C					
28	A	A	-	-	-	-	-
29	A	A	-	-	-	-	-
30	C	A	-	-	-	-	-
31	C	A	-	-	-	-	-
32	A	A	-	-	-	-	-
33	A	A	-	-	-	-	-
34	A	A	-	-	-	-	-
35	A	A	-	-	-	-	-
36	C	A	-	-	-	-	-
37	Cc	A	-	-	-	-	-
38	A	A	-	-	-	-	-
% de inhibición: A representa de > 75 % a 100 %; B representa de > 50 % a ≤ 75 %; C representa de > 25 % a ≤ 50 % y D representa ≤ 25 % e IC50: + representa ≤10 nM y ++ representa ≥ 10 nM; y GI50: A1 representa ≤2500 nM; B1 representa de >2500 nM a ≤5000 nM; C1 representa de >5000 nM a ≤7500 nM; D1 representa de >7500 nM a ≤10000 nM y E1 representa >10000 nM							

Aunque la presente memoria de la invención se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son simplemente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones queden cubiertos por las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido;

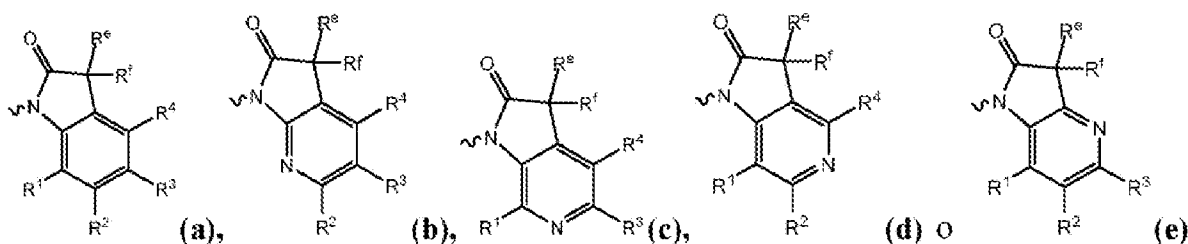
X es CR^x o N;

Y es CR^y o N;

Z es CR^z o N;

R^x , R^y y R^z se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido;

G se selecciona de



en donde

R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, $-OR^g$, o tanto R^e como R^f pueden estar unidos para formar un cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterocíclico;

R^g se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido o $-(CO)R^h$;

R^h se selecciona de hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido y

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, haloalquilo y alquilo sustituido o no sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido;

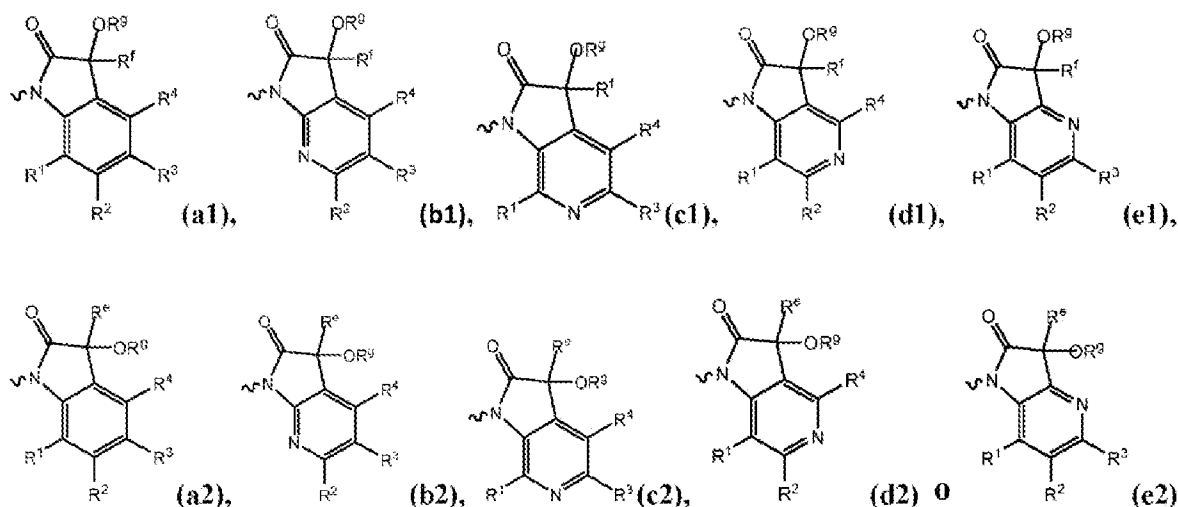
X es CR^x o N;

Y es CR^y o N;

Z es CR^z o N;

R^x , R^y y R^z se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido;

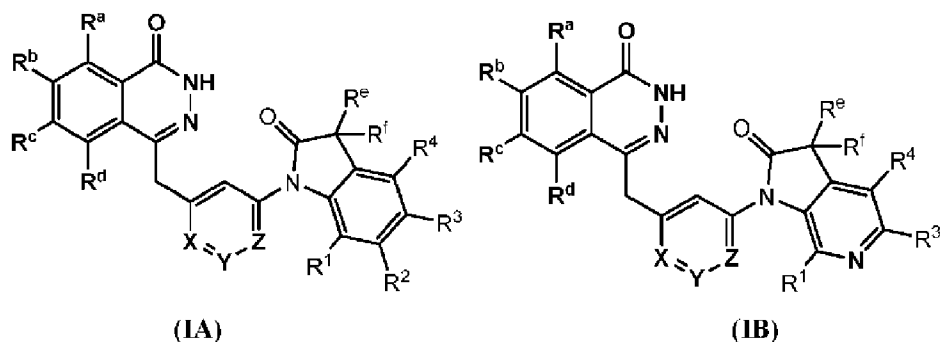
G se selecciona de



en donde

R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, alcoilo C_{1-3} sustituido o no sustituido u $-O(CO)R^h$; R^g se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido o $-(CO)R^h$; R^h se selecciona de hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula (IA) o (IB):



o tautómero del mismo, N-óxido del mismo, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde

- (i) uno cualquiera o más de R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno o halógeno;
- (ii) R^a , R^c y R^d son hidrógeno y R^b es halógeno; o
- (iii) R^a , R^b y R^d son hidrógeno y R^c es halógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^b es flúor o cloro.

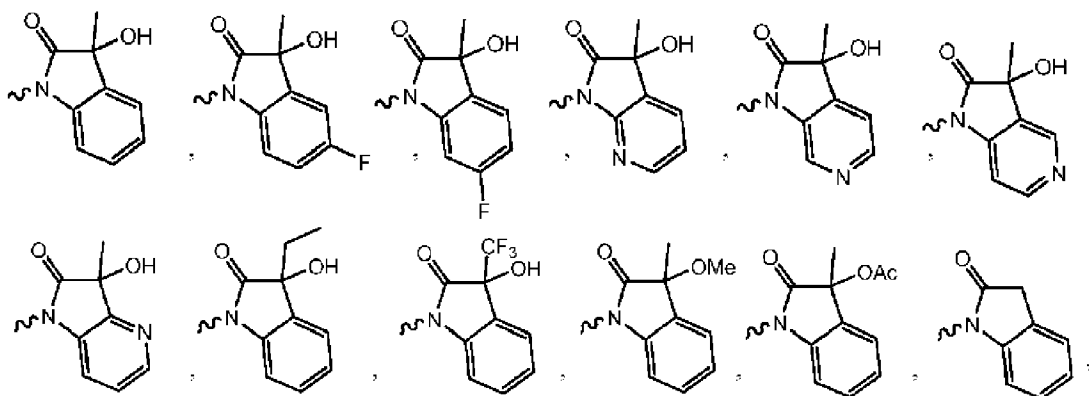
6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^c es flúor o cloro.

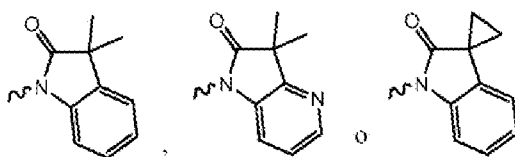
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde X, Y y Z se seleccionan independientemente de CH o N.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde

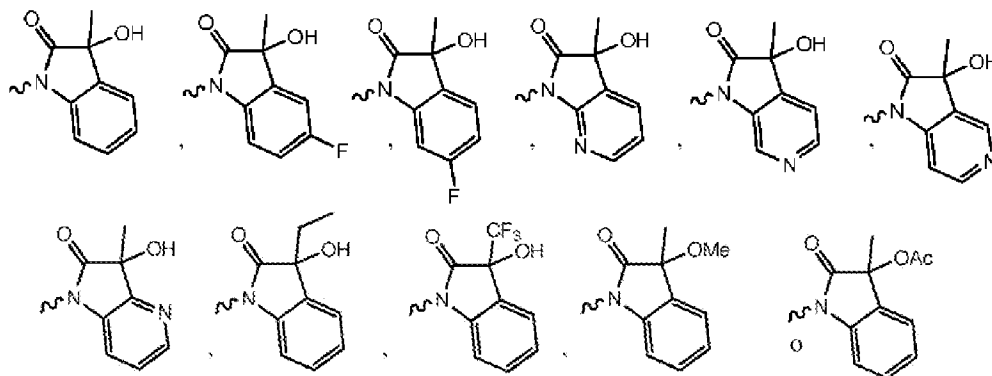
- (i) Y y Z son CH y X es N;
- (ii) X y Z son CH e Y es N; o
- (iii) X e Y son CH y Z es N.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde X e Y son CH y Z es CR^z.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^z es hidrógeno o halógeno.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^z es flúor.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, alcoxilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido y acetiloxilo.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^e es hidroxilo, alcoxilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido o acetiloxilo.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde R^e es hidroxilo.
15. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^f es alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido.
16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R^f es metilo, etilo o CF₃.
17. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^e es hidroxilo y R^f es alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde
 - (i) R^e y R^f son hidrógeno;
 - (ii) R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido; o
 - (iii) tanto R^e como R^f están unidos para formar un cicloalquilo C₃₋₆.
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde tanto R^e como R^f son hidrógeno.
20. El compuesto de la reivindicación 18, en donde tanto R^e como R^f son metilo.
21. El compuesto de la reivindicación 18, en donde tanto R^e como R^f están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico.
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde
 - (i) R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;
 - (ii) R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;
 - (iii) R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de halógeno;
 - (iv) R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno y R² es halógeno; o
 - (v) R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es halógeno.
23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde
 - (i) uno cualquiera o más de R¹, R², R³ y R⁴ es flúor o cloro;
 - (ii) R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno y R² es flúor; o
 - (iii) R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es flúor.
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde G se selecciona de





25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde G se selecciona de



26. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (R)-(+)-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (S)-(-)-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(4-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-((5-(3-etil-3-hidroxi-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 7-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (+)-7-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (-)-7-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 6-fluoro-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (+)-7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (-)-7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (+)-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (-)-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 7-fluoro-4-((5-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 7-fluoro-4-((5-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (-)-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (+)-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (-)-7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (+)-7-fluoro-4-((2-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 7-fluoro-4-((2-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-4-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (+)-4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 (-)-4-((5-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)indolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
 7-fluoro-4-(4-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-((5-(3-metoxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
 acetato de 3-metil-2-oxo-1-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)piridin-3-il)indolin-3-ilo;
 4-(4-fluoro-3-(2-oxoindolin-1-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-((5-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-((5-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(3-(3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona; y
 1'-(5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. El compuesto de la reivindicación 1 es 4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 28. El compuesto de la reivindicación 1 es (R)-(+)-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 29. El compuesto de la reivindicación 1 es (S)-(-)-4-((5-(3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 30. El compuesto de la reivindicación 1 es (+)-7-fluoro-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 31. El compuesto de la reivindicación 1 es (+)-4-((5-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2-oxoindolin-1-il)piridin-3-il)metil)ftalazin-1(2H)-ona, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 30 34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente anticancerígeno, un agente antiinflamatorio, un agente inmunosupresor, un esteroide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un antihistamínico, un analgésico o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.
- 35 35. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para su uso en un método de inhibición de una actividad catalítica de una enzima PARP presente en una célula.
- 40 36. El compuesto para su uso de la reivindicación 35, en donde la inhibición tiene lugar en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno que es cáncer, trastorno óseo, enfermedad inflamatoria, enfermedad inmunitaria, enfermedad del sistema nervioso, enfermedad metabólica, enfermedad respiratoria, trombosis o enfermedad cardíaca.
- 45 37. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o estado que se beneficiará de la inhibición de la actividad catalítica de una enzima.
38. Uso de un compuesto de la reivindicación 37, en donde la enzima es PARP.
- 50 39. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con PARP.
40. Un compuesto para su uso de la reivindicación 39, que comprende además la etapa de administrar simultánea o secuencialmente a un sujeto que lo necesita al menos otro agente anticancerígeno, agente antiinflamatorio, agente inmunosupresor, esteroide, agente antiinflamatorio no esteroideo, antihistamínico, analgésico o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.
- 55 41. Un compuesto para su uso de la reivindicación 39 o la reivindicación 40, en donde la enfermedad, trastorno o estado asociado con PARP es una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario, una enfermedad o trastorno que implica inflamación, cáncer u otra enfermedad proliferativa, una enfermedad o trastorno hepático o una enfermedad o trastorno renal.
- 60 42. Un compuesto para su uso de la reivindicación 39 o la reivindicación 40, en donde la enfermedad, trastorno o estado asociado con PARP se selecciona de inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia grave, anemia hemolítica autoinmunitaria, fibrosis quística, hepatitis crónica recidivante, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis, dermatitis
- 65

atópica, asma, síndrome de Sjögren, rechazo de trasplante de órgano, esclerosis múltiple, Guillain-Barré, uveítis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmunitaria, arteritis temporal, síndrome antifosfolípidos, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, diabetes mellitus tipo 1 o de origen inmunitario, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunitarias, trastorno autoinmunitario de la glándula suprarrenal, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, rechazo de trasplante, rechazo de injerto de piel, artritis, enfermedades óseas asociadas con un aumento de la resorción ósea, ileítis, síndrome de Barrett, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, oftalmítis simpática, endoftalmítis, gingivitis, periodontitis, tuberculosis, lepra, complicaciones urémicas, nefrosis, esclerodermatitis, psoriasis, enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, neurodegeneración relacionada con el SIDA, enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomyelitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, encefalitis viral o autoinmunitaria, trastornos autoinmunitarios, vasculitis inmunocompleja, lupus sistémico y eritematoso, lupus eritematoso sistémico (LES), miocardiopatía, cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis, preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, traumatismo cerebral y de la médula espinal y cáncer.

43. Un compuesto para su uso de la reivindicación 39 o la reivindicación 40, en donde la enfermedad, trastorno o estado asociado con PARP se selecciona de tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, leucemias mielógenas agudas, leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica, carcinoma de vejiga, carcinoma de mama, carcinoma de colon, carcinoma de riñón, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, tumores de origen mesenquimatoso, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, tumores del sistema nervioso central y periférico, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.
44. Un compuesto para su uso de la reivindicación 39 o la reivindicación 40, en donde la enfermedad, trastorno o estado asociado con PARP se selecciona de carcinoma de mama, cáncer de ovarios, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas o cáncer de estómago.
45. Un compuesto para su uso de la reivindicación 39 o la reivindicación 40, en donde la enfermedad, trastorno o estado asociado con PARP se selecciona de carcinoma de mama o cáncer de ovarios.