

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 871 052**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6584 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2012 PCT/US2012/040304**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12166983**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2012 E 12792550 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021 EP 2714703**

54 Título: **Inhibidores tricíclicos de la poli(ADP-ribosa)polimerasa**

30 Prioridad:

31.05.2011 US 201161491851 P

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

28.10.2021

73 Titular/es:

**RAKOVINA THERAPEUTICS INC. (100.0%)
2201-8 Smithe Mews
Vancouver, British Columbia V6B 0A5, CA**

72 Inventor/es:

**SHEN, WANG;
MAUNG, JACK;
ZHANG, AIMIN y
ZHENG, XIAOLING**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 871 052 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores tricíclicos de la poli(ADP-ribosa)polimerasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos que contienen fósforo tales como derivados de ftalazin-1(2H)-ona, que son inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP). Los compuestos pueden ser útiles como monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos en el tratamiento de afecciones en las que está implicada la PARP, tales como el cáncer, enfermedades inflamatorias y afecciones isquémicas.

Antecedentes de la invención

La poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) constituye una familia de dieciocho proteínas que contienen dominios catalíticos PARP (Ame *et al.* BioEssays (2004) 26:882). Estas proteínas incluyen PARP-1, PARP-2, PARP-3, tankirasa-1, tankirasa-2 y otros. El miembro fundador, y también la PARP-1 más estudiada, es la proteína más abundante en el núcleo. PARP-1 consiste en tres dominios principales: un dominio de unión al ADN en amino (N)-terminal (DBD) que contiene dos dedos de cinc, el dominio de automodificación y un dominio catalítico en carboxi (C)-terminal.

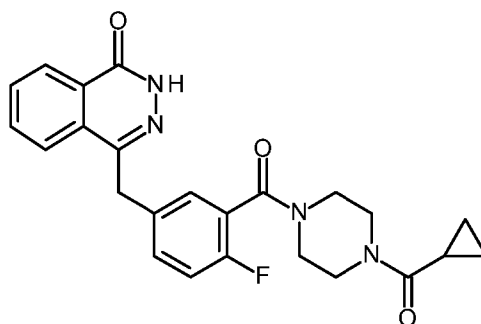
Las enzimas PARP son enzimas nucleares y citoplasmáticas que escinden el NAD⁺ en nicotinamida y ADP-ribosa para formar polímeros de ADP-ribosa ramificados y largos en proteínas diana, incluyendo topoisomerasas, histonas y la propia PARP (Le Rhun *et al.* Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 245:1-10).

La poli(ADP-ribosil)ación se ha implicado en varios procesos biológicos, incluyendo la reparación del ADN, la transcripción génica, la progresión del ciclo celular, la apoptosis celular, la necrosis celular, las funciones de la cromatina y la estabilidad genómica. Por tanto, los inhibidores de PARP pueden ser útiles en el tratamiento de diversas afecciones en las que están implicadas las actividades de las enzimas PARP.

La gran mayoría de los inhibidores de PARP interactúan con el dominio de unión a la nicotinamida de la enzima y se comportan como inhibidores competitivos con respecto a NAD⁺ (Ferraris, J. Med. Chem. (2010) 53(12):4561-4584 y Bundschere *et al.* Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (2009) 9:816-821). Los análogos estructurales de nicotinamida, tales como benzamida y sus derivados estuvieron entre los primeros compuestos investigados como inhibidores de PARP.

Se han desvelado derivados de 4-bencil-2H-ftalazin-1-onas sustituidos con amida o arilo como inhibidores de PARP, por ejemplo en los documentos WO 2002/036576, WO 2003/070707, WO 2003/093261, WO 2004/080976, WO 2007/045877, WO 2007/138351, WO 2008/114023, WO 2008/122810 y WO 2009/093032. Ciertos derivados de 6-bencilpiridazin-3(2H)-ona sustituidos con amida se han desvelado como potentes inhibidores de las enzimas PARP, por ejemplo en los documentos WO 2007/138351, US20080161280, US2008/0269234, WO2009/004356, WO2009/063244, y WO 2009/034326.

El documento WO 2009/050469 A1 (KuDOS Pharmaceuticals Limited; 23 de abril de 2009) describe una forma cristalina en particular de un único compuesto (4-[3-(4-ciclopropano carbonil-piperazin-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona; olaparib; AZD-2281; Lynparza; que se muestra a continuación) que tiene actividad como inhibidor de PARP y que es una terapia aprobada por la FDA y la EMA para el cáncer de ovario. El compuesto en sí se describe como Compuesto 168 en la página 74 del documento WO 2004/080976 A1 (KuDOS Pharmaceuticals Limited; 23 de septiembre de (2004).



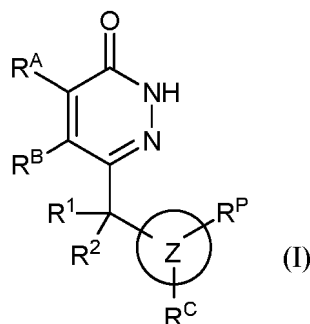
Sin embargo, muchos inhibidores de PARP conocidos adolecen de una actividad inhibitoria débil o carecen de propiedades farmacéuticas deseables. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de potentes inhibidores de la enzima PARP con propiedades farmacéuticas apropiadas para aplicaciones clínicas.

55

Breve sumario de la invención

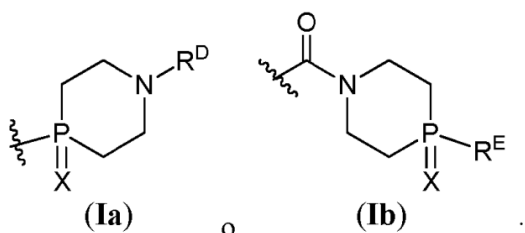
Se desvelan métodos y composiciones para el tratamiento de una afección en la que está implicada la PARP, tales como el cáncer, enfermedades inflamatorias y afecciones isquémicas.

5 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



10 en donde

R^A y R^B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre S, O y N;
 15 cada R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_1 - C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1 - C_3 sustituido o no sustituido;
 Z es un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con R^C y R^P ;
 R^C es hidrógeno, halo, $-CF_3$, alquilo C_1 - C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1 - C_3 sustituido o no sustituido;
 R^P es un resto de la fórmula (Ia) o (Ib):



20 cada X es independientemente O, S o está ausente;
 R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-SO_2R^3$, $-C(O)R^4$, $-C(=N-CN)NR^8R^9$ o $-C(O)NR^5R^6$;
 25 R^3 es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
 R^4 es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;
 30 cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R^8 y R^9 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo; R^E es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o $-OR^7$; y R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;

35 o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable;
 en donde los sustituyentes en un resto sustituido de la fórmula (I) pueden ser uno, dos, tres o más grupos seleccionados de entre hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, haloalquilo, tio, sulfonilo, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, carbonilamino, heteroarilcarbonilo, heteroaralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, carbamoilo, urea y arilo; en donde los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos con alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, amino, alcoxi, heterociclilo, hidroxilo y/o heteroarilo.

45 En una realización, el compuesto inhibidor de PARP incluye uno cualquiera, cualquier combinación o todos los compuestos de la Tabla 1; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto es capaz de inhibir la actividad enzimática de PARP-1 con una CI_{50} de menos de aproximadamente

100 nM. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un valor de CI_{50} de inhibición de la enzima PARP-1 de menos de aproximadamente 1.000 nM, menos de aproximadamente 750 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 150 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 10 nM o menos de aproximadamente 1 nM, medido con el kit de ensayo colorimétrico HT Universal Colorimetric PARP. En algunas realizaciones, el compuesto es capaz de inhibir la formación de poli(ADP-ribosa) intracelular con una CE_{50} de menos de aproximadamente 100 nM. En algunas realizaciones, el compuesto es capaz de inhibir la formación de poli(ADP-ribosa) intracelular con una CE_{50} de menos de aproximadamente 1.000 nM, menos de aproximadamente 750 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 150 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 10 nM o menos de aproximadamente 1 nM en células cancerosas humanas tales como un carcinoma de cuello uterino humano (por ejemplo, células C41).

En otro aspecto, se proporciona uno cualquiera de los compuestos inhibidores de PARP (por ejemplo, PARP-1) presentes en una forma sustancialmente pura.

En otro aspecto, se proporcionan formulaciones que comprenden uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo (por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable). En algunas realizaciones, la formulación es adecuada para la administración a un individuo. En algunas realizaciones, la formulación comprende una cantidad eficaz de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo (por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable). En otro aspecto, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto inhibidor de PARP (por ejemplo, PARP-1) o un compuesto inhibidor de PARP (por ejemplo, PARP-1) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o la prevención de una afección que puede mejorarse mediante la inhibición de PARP (por ejemplo, PARP-1) en un individuo que lo necesite, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas. En algunas realizaciones, la afección es cáncer, tal como un cáncer de mama, un cáncer de ovario o un cáncer de cerebro, un cáncer que es deficiente en la actividad de reparación de las RDC del ADN dependiente de RH, un tumor deficiente en BRCA-1 o BRCA-2 o un tumor mutante PTEN. En algunas realizaciones, la afección es una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria. En algunas realizaciones, la afección es isquemia, reperusión o insuficiencia renal. En algunas realizaciones, la afección es una infección retroviral.

También se proporciona el uso de compuestos detallados en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección que puede mejorarse mediante la inhibición de PARP (por ejemplo, PARP-1) en un individuo que lo necesite.

En otro aspecto, se proporcionan kits para el tratamiento o la prevención en un individuo de una afección que puede mejorarse mediante la inhibición de PARP (por ejemplo, PARP-1), que comprenden uno cualquiera de los compuestos detallados en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y acondicionamiento. En algunas realizaciones, el kit comprende una formulación de una cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y acondicionamiento.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona, entre otros, composiciones que comprenden inhibidores de PARP y métodos para su uso, incluidos los métodos de tratamiento de afecciones en las que PARP está implicada, tales como el cáncer, enfermedades inflamatorias y afecciones isquémicas.

Definiciones

A menos que se indique claramente lo contrario, los términos "un/una", "uno/una", y similares, hacen referencia a uno o más.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro en sí. Por ejemplo, una descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

También se entiende y se transmite claramente por esta divulgación que la referencia a "el compuesto" o "un compuesto" incluye y se refiere a cualquier compuesto o sal farmacéuticamente aceptable u otra forma del mismo como se describe en el presente documento.

Las abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de los campos químico y biológico, a menos que se especifique lo contrario.

"Alquilo" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a, a menos que se indique lo contrario, una cadena de hidrocarburo saturado lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, o una combinación de las mismas. Los grupos alquilo en particular son aquellos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono (un "alquilo C₁-C₂₀"). Los grupos alquilo más particulares son los que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (un "alquilo C₁-C₈"). Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número especificado de carbonos, se pretende abarcar y describir todos y cada uno de los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; por lo tanto, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo y ciclobutilo; "propilo" incluye n-propilo, isopropilo y ciclopropilo. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un intervalo especificado de átomos de carbono, se pretende abarcar y describir todos y cada uno de los grupos alquilo que tienen cualquier número específico de átomos de carbono dentro del intervalo especificado, inclusive; por tanto un "alquilo C₁-C₆" incluye un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Alquilo se ilustra mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, pentilo y hexilo, y similares. El cicloalquilo puede consistir en un anillo, tal como ciclohexilo o múltiples anillos, tal como adamantilo. Un cicloalquilo que comprende más de un anillo puede ser condensado, espiro o puenteado o combinaciones de los mismos. Un cicloalquilo preferido es un hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 13 átomos de carbono anulares. Un cicloalquilo más preferido es un hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares (un "cicloalquilo C₃-C₈"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, decahidronaftalenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

"Arilo" o "Ar" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a, a menos que se indique lo contrario, un grupo carbocíclico aromático insaturado que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden ser aromáticos o no. En una variación, el grupo arilo contiene de 6 a 14 átomos de carbono anulares. Un grupo arilo que tiene más de un anillo en donde al menos un anillo es no aromático puede estar conectado a la estructura parental en una posición de anillo aromático o en una posición de anillo no aromático. En una variación, un grupo arilo que tiene más de un anillo en donde al menos un anillo no es aromático está conectado a la estructura parental en una posición de anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y 4-bifenilo.

"Heteroarilo" o "HetAr" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a, a menos que se indique lo contrario, un grupo cíclico aromático insaturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono anulares y al menos un heteroátomo anular, incluyendo, pero sin limitación, heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo, tiazolilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, ftalazinilo, quinazolinilo) con anillos condensados pueden o no ser aromáticos. Un grupo heteroarilo que tiene más de un anillo en donde al menos un anillo no es aromático puede estar conectado a la estructura parental en una posición de anillo aromático o en una posición de anillo no aromático. En una variación, un grupo heteroarilo que tiene más de un anillo en donde al menos un anillo no es aromático está conectado a la estructura parental en una posición de anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo son pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolilo, ftalazinilo y similares.

"Halo" o "halógeno" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alcoxi" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a, a menos que se indique lo contrario, el grupo alquil-O-, que incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, *terc*-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares. "Alcoxi sustituido" se refiere al grupo alquil-O-sustituido.

"Heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a, a menos que se indique lo contrario, un grupo no aromático saturado o insaturado estable que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, y que tiene de 1 a 10 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno, fósforo y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. Un heterociclo que comprende más de un anillo puede ser condensado, espiro o puenteado o cualquier combinación de los mismos. En los sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos puede ser arilo o heteroarilo. Un heterociclo que tiene más de un anillo en donde al menos un anillo es aromático puede estar conectado a la estructura parental en una posición de anillo no aromático o en una posición de anillo aromático. En una variación, un heterociclo que tiene más de un anillo en donde al menos un anillo es aromático está conectado a la estructura parental en una posición de anillo no aromático. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 1,2-dihidroftalazin-1-ilo, ftalazin-1(2H)-ona-4-ilo, 1,4-azafosfinanilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-azetidilo y similares.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno de un residuo con un radical monovalente o divalente. "Opcionalmente sustituido" indica que el residuo puede estar sustituido o no sustituido. Un resto que carece de los términos "opcionalmente sustituido" y "sustituido" pretende ser un resto no sustituido (por

ejemplo, "fenilo" se entiende como un fenilo no sustituido a menos que se indique como fenilo sustituido o fenilo opcionalmente sustituido). En algunas realizaciones, un grupo "opcionalmente sustituido" es un grupo no sustituido. En algunas realizaciones, un grupo "opcionalmente sustituido" es un grupo sustituido. Por ejemplo, un "alquilo opcionalmente sustituido" en una realización es un alquilo no sustituido y en otra realización es un alquilo sustituido.

5 A menos que se indique claramente lo contrario, "un individuo", como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, a un ser humano. La invención puede encontrar uso en la medicina humana y en el contexto veterinario.

10 El término "administración" y las variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesite tratamiento. Cuando se proporciona un compuesto de la invención o profármaco del mismo combinado con uno o más principios activos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), se entiende que cada uno de "administración" y sus variantes incluyen la introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco de mismo y otros
15 agentes. Como se usa en el presente documento, la expresión "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

20 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que estimula la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por un investigador, veterinario, médico u otro terapeuta.

25 La "cantidad farmacéuticamente eficaz" o la "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de la composición que se administre, la afección que se esté tratando/previniendo, la gravedad de la afección que se está tratando/previniendo, la edad y salud relativa del individuo, la vía y forma de administración, el juicio del médico o veterinario que lo atiende, y otros factores apreciados por el experto en la materia en vista de la enseñanza proporcionada en el presente documento.

30 El término "tratamiento" se refiere al tratamiento de un mamífero afectado por una afección patológica y se refiere a un efecto que alivia la afección, por ejemplo, destruyendo las células cancerosas, pero también a un efecto que da lugar a la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad de progresión, una detención en la velocidad de progresión, mejora de la afección y curación de la afección.

35 El término "prevención" incluye proporcionar profilaxis con respecto a la aparición o recurrencia de una enfermedad en un individuo. Un individuo puede estar predispuesto a, ser susceptible a la enfermedad o estar en riesgo de desarrollar la enfermedad, pero al que todavía no se ha diagnosticado la enfermedad.

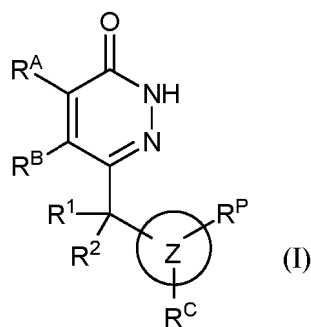
40 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

45 Un "vehículo farmacéuticamente adecuado" o "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a excipientes farmacéuticos, por ejemplo, sustancias transportadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente, fisiológicamente aceptables adecuadas para aplicación enteral o parenteral que no reaccionan de forma perjudicial con el extracto.

50 El término "adyuvante" se refiere al uso de compuestos junto con medios terapéuticos conocidos. Dichos medios incluyen regímenes citotóxicos de fármacos y/o radiación ionizante como se usa en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. En particular, se sabe que los compuestos activos potencian las acciones de varios tratamientos quimioterapéuticos del cáncer, que incluyen la clase de venenos de topoisomerasa (por ejemplo, topotecán, irinotecán, rubitecán), la mayoría de los agentes de alquilación conocidos (por ejemplo, DTIC, temozolamida) y fármacos a base de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino) usados en el tratamiento del cáncer.

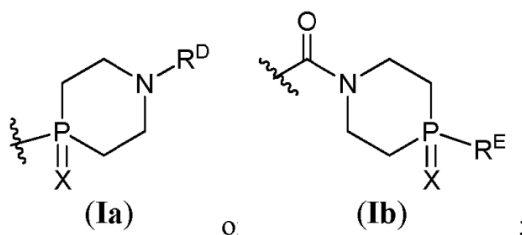
Inhibidores de PARP

60 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



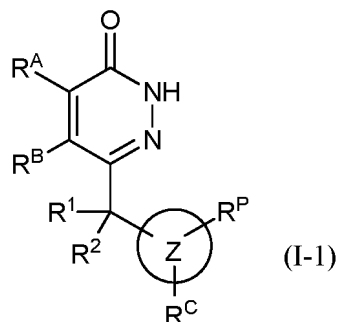
en donde

- 5 R^A y R^B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre S, O y N; cada R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1-C_3 sustituido o no sustituido;
- 10 Z es un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con R^C y R^P ;
 R^C es hidrógeno, halo, $-CF_3$, alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1-C_3 sustituido o no sustituido;
 R^P es un resto de la fórmula (Ia) o (Ib):



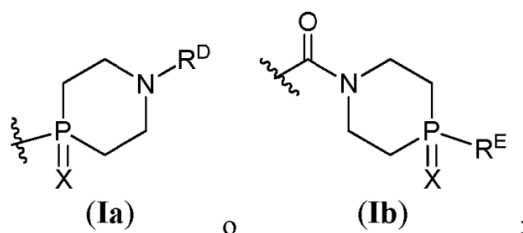
- 15 cada X es independientemente O, S o está ausente;
 R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-SO_2R^3$, $-C(O)R^4$, $-C(=N-CN)NR^8R^9$ o $-C(O)NR^5R^6$;
- 20 R^3 es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
 R^4 es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;
 cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- 25 cada R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R^8 y R^9 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;
 R^E es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o $-OR^7$;
- 30 y
 R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I-1):



35 en donde

R^A y R^B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre S, O y N;
 cada R¹ y R² es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁-C₃ sustituido o no sustituido;
 Z es un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con R^C y R^P;
 R^C es hidrógeno, halo, -CF₃, alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁-C₃ sustituido o no sustituido;
 R^P es un resto de la fórmula (Ia) o (Ib):



cada X es independientemente O, S o está ausente;
 R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -SO₂R³, -C(O)R⁴, -C(=N-CN)NR⁸R⁹ o -C(O)NR⁵R⁶;
 R³ es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
 R⁴ es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;
 cada R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
 cada R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R⁸ y R⁹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;
 R^E es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o -OR⁷;
 y
 R⁷ es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

un resto "sustituido", tal como un alquilo sustituido, alcoxi sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido o heterociclilo sustituido, puede tener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes en un resto sustituido de fórmula (I) pueden ser uno, dos, tres o más grupos seleccionados de entre, pero sin limitación, hidroxilo, nitro, amino (por ejemplo, -NH₂ o dialquilamino), imino, ciano, halo (tal como F, Cl, Br, I), haloalquilo (tal como -CCl₃ o -CF₃), tio, sulfonilo, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo (-OCOR), aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, carbonilamino, heteroarilcarbonilo, heteroaralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, carbamoilo (-NHCOOR- o -OCONHR-), urea (-NHCONHR-), arilo y similares, en donde R es cualquier grupo adecuado, *por ejemplo*, alquilo o alquilenilo. En algunas realizaciones, el residuo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido solo con radicales seleccionados, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos anteriores (por ejemplo, grupos alquilo) están opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), haloalquilo (por ejemplo, -CCl₃, -CH₂CHCl₂ o -CF₃), cicloalquilo (por ejemplo, -C₃H₅, -C₄H₇, -C₅H₉), amino (por ejemplo, -NH₂ o dialquilamino), alcoxi (por ejemplo, metoxi), heterociclilo (por ejemplo, como morfolina, piperazina, piperidina, azetidina), hidroxilo y/o heteroarilo (por ejemplo, oxazolilo). En algunas realizaciones, un grupo sustituyente está a su vez opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, un grupo sustituyente no está sustituido en sí mismo. El grupo sustituido en el grupo de sustitución puede ser, por ejemplo, carboxilo, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alquilenilo, alquinilo, alcoxi, aminocarbonilo, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R o cicloalquilo, en donde R es cualquier grupo adecuado, por ejemplo, un hidrógeno o alquilo.

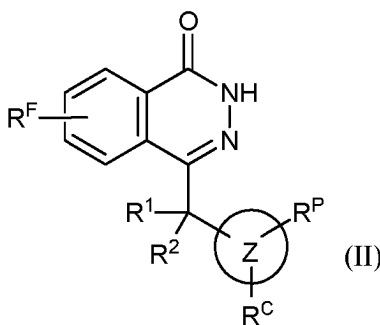
En algunas realizaciones, cada uno de R¹ y R² es hidrógeno. En algunas realizaciones, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es halo, alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁-C₃ sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada R¹ y R² es independientemente halo, alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁-C₃ sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o halógeno.

En algunas realizaciones, cada R¹ y R² es hidrógeno, y uno o ambos de R¹ y R² están enriquecidos isotópicamente con deuterio (²H). En una variación, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es deuterio. En otra variación, tanto R¹ como R² son deuterio. En algunas realizaciones, uno de R¹ y R² es hidrógeno. En algunas realizaciones, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es hidroxilo.

Se entiende y se transmite claramente en el presente documento que todas y cada una de las variaciones de R^1 y R^2 descritas en el presente documento pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de otras variables (por ejemplo, R^A , R^B , Z , R^C y R^P) descritas en el presente documento, cuando sea aplicable, como si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas por separado.

5 R^A y R^B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre S, O y N. En algunas realizaciones, R^A y R^B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^A y R^B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre S, O y N. En algunas realizaciones, R^A y R^B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con un heteroátomo seleccionado entre S, O y N. En algunas realizaciones, R^A y R^B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros sustituido o no sustituido con (por ejemplo, un anillo fenilo). En algunas realizaciones, R^A y R^B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo heteroaromático sustituido o no sustituido.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) en donde R^A y R^B están junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo aromático que tiene la fórmula (II):



25 en donde R^1 , R^2 , R^C , R^P y Z son como se definen para la fórmula (I) y R^F es hidrógeno, halo, $-CF_3$, alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1-C_3 sustituido o no sustituido; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En algunas realizaciones, R^F es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^F es halo (por ejemplo, flúor). En algunas realizaciones, R^F es $-CF_3$ o alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^F es alcoxi C_1-C_3 sustituido o no sustituido.

35 Se entiende y se transmite claramente en el presente documento que todas y cada una de las variaciones de R^A y R^B descritas en el presente documento pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de otras variables (por ejemplo, R^1 , R^2 , Z , R^C y R^P) descritas en el presente documento, cuando sea aplicable, como si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas por separado.

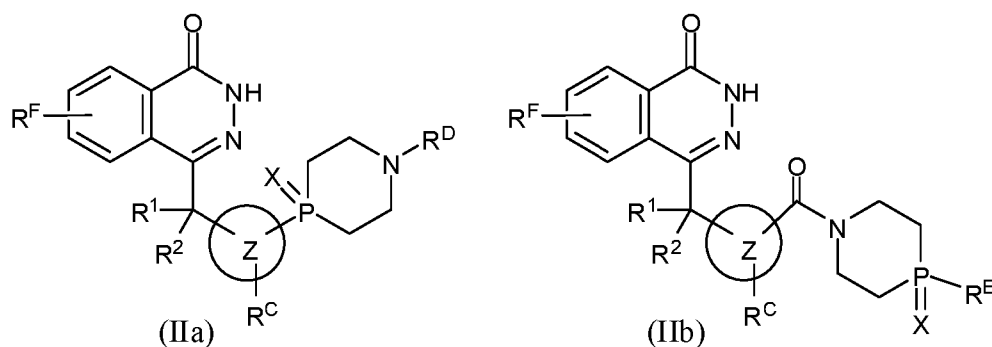
En algunas realizaciones, al menos uno de R^1 y R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada uno de R^1 y R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada R^F , R^1 y R^2 es hidrógeno.

40 En algunas realizaciones, Z es un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con R^C y R^P . En algunas realizaciones, Z es un heteroarilo de 5 miembros sustituido con R^C y R^P . En algunas realizaciones, Z es un heteroarilo de 6 miembros sustituido con R^C y R^P . En algunas realizaciones, Z es un arilo de 5 o 6 miembros sustituido con R^C y R^P . En algunas realizaciones, Z es un arilo de 5 miembros sustituido con R^C y R^P . En algunas realizaciones, Z es un arilo de 6 miembros sustituido con R^C y R^P . En algunas realizaciones, Z es un fenilo sustituido con R^C y R^P .

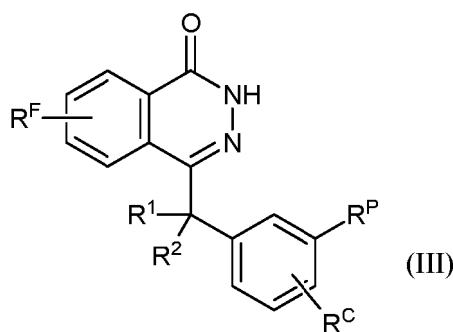
45 Se entiende y se transmite claramente en el presente documento que todas y cada una de las variaciones de Z descritas en el presente documento pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de otras variables (por ejemplo, R^1 , R^2 , R^A , R^B , R^C y R^P) descritas en el presente documento, cuando sea aplicable, como si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas por separado.

50 En algunas realizaciones, el compuesto es de la fórmula (II), en donde R^1 , R^2 , R^C , R^F y Z son como se definen para la fórmula (II) y R^P es un resto de la fórmula (Ia); el compuesto es de la fórmula (IIa). En algunas realizaciones, el compuesto es de la fórmula (II), en donde R^1 , R^2 , R^C , R^F y Z son como se definen para la fórmula (II) y R^P es un resto de la fórmula (Ib); el compuesto es de la fórmula (IIb).

55



La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (III):



5

en donde R^1 , R^2 , R^C , R^P y R^F son como se definen para la fórmula (I) o (II); o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

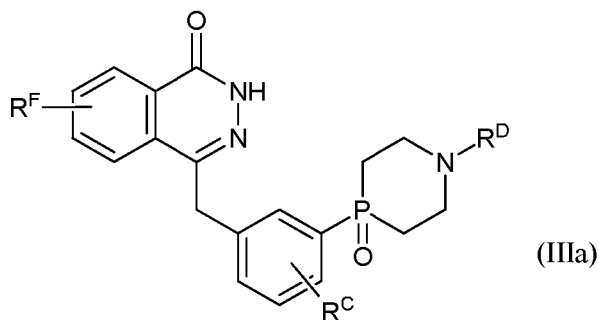
10 En algunas realizaciones, al menos uno de R^1 y R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada uno de R^1 y R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^F es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^F es halo (por ejemplo, flúor). En algunas realizaciones, uno o ambos de R^1 y R^2 está enriquecido isotópicamente con deuterio. En algunas realizaciones, cada uno de R^1 y R^2 es deuterio.

15 En algunas realizaciones, R^C es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^C es halo, $-CF_3$, alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1-C_3 sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^C es un grupo halo (por ejemplo, flúor). En algunas realizaciones, R^C es $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^C es alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^C es alcoxi C_1-C_3 sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^C está conectado al anillo de fenilo en una posición orto al grupo R^P . En algunas realizaciones, R^C está conectado al anillo de fenilo en una posición para con respecto al grupo R^P . En algunas realizaciones, R^C está conectado al anillo de fenilo en una posición meta al grupo R^P .

20 En algunas realizaciones, R^P es de la fórmula (Ia) en donde X está ausente. En algunas realizaciones, R^P tiene la fórmula (Ia) en donde X es O. En algunas realizaciones, R^P es de la fórmula (Ia) en donde X es S.

25 En algunas realizaciones, R^P es de la fórmula (Ib) en donde X está ausente. En algunas realizaciones, R^P tiene la fórmula (Ib) en donde X es O. En algunas realizaciones, R^P es de la fórmula (Ib) en donde X es S.

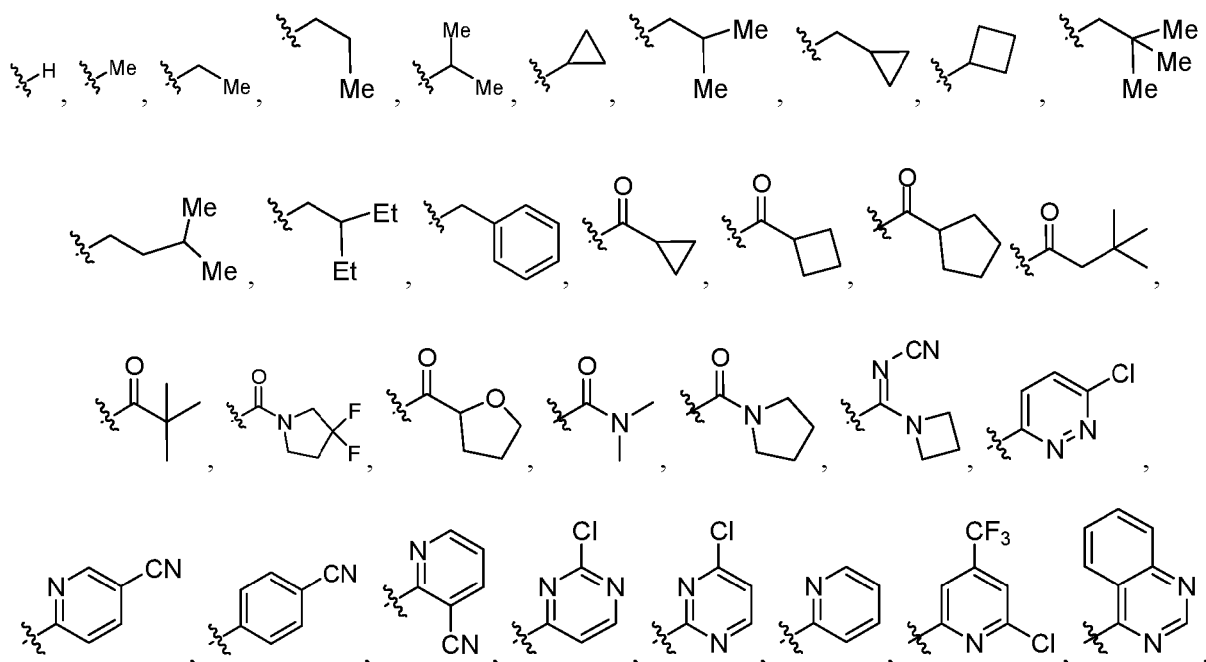
30 En algunas realizaciones preferidas, el compuesto es de la fórmula (IIIa):

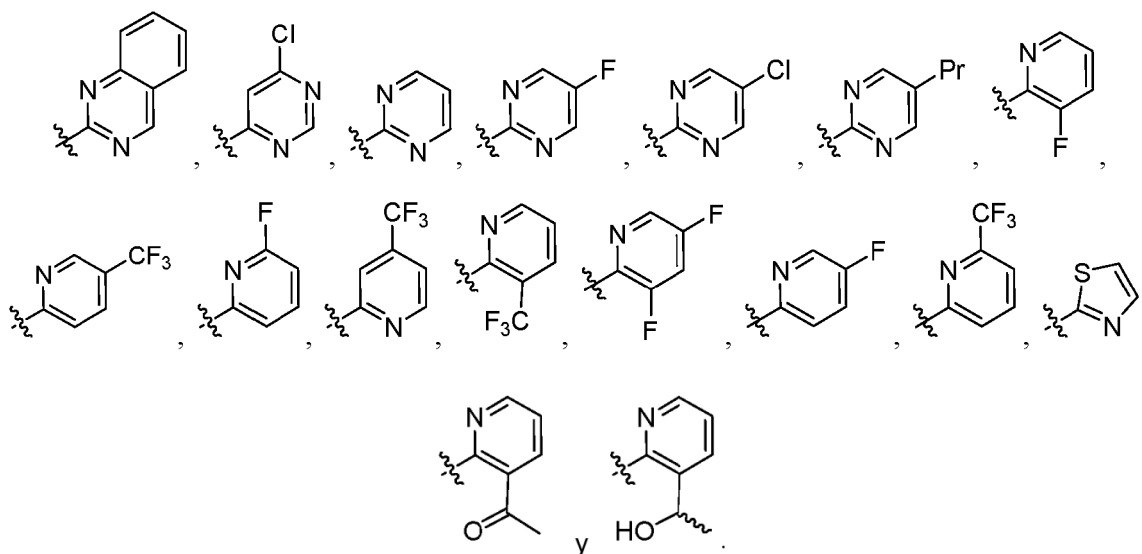


en donde R^C , R^D y R^F son como se definen para la fórmula (I), (II) o (III); o una sal o un solvato farmacéuticamente

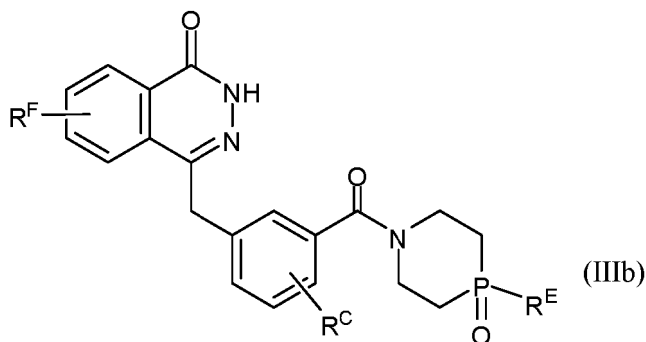
aceptable del mismo.

- En una variación, R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R^D es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^D es alquilo C₁-C₆ no sustituido.
- 5 En otra variación, R^D es cicloalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra variación, R^D se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, isopentilo, trifluoroetilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En otra variación, R^D es hidrógeno, metilo o etilo.
- En algunas realizaciones, R^D es metilo o etilo. En otra variación, R^D es arilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R^D es fenilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R^D es heteroarilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R^D es un heteroarilo de 6 miembros sustituido o no sustituido. En otra variación, R^D es un heteroarilo de 5 miembros sustituido o no sustituido. En otra variación, R^D es un heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo. En otra variación, R^D es un heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, tiazolilo y tiadiazolilo. En otra variación, R^D es un piridinilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo). En otra variación, R^D es un pirimidinilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo o 5-pirimidilo). En otra variación, R^D es heterociclilo sustituido o no sustituido.
- 10
- 15
- 20 En una variación, R^D es -C(O)NR⁵R⁶, en donde cada R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En otra variación, cada uno de -R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno o un alquilo no sustituido. En una variación en particular, cada uno de R⁵ y R⁶ es metilo.
- En una variación, R^D es -SO₂R³ en donde R³ es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R³ es cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo). En otra variación, R³ es un alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo).
- 25
- En algunas realizaciones, R^D es -C(O)R⁴ en donde R⁴ es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R⁴ es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R⁴ es un alquilo C₁-C₆ no sustituido o cicloalquilo C₁-C₆ no sustituido. En otra variación, R⁴ es heterociclilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R⁴ es un heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado entre pirrolidinilo y tetrahydrofuranoilo.
- 30
- En algunas realizaciones, R^D es -C(=N-CN)NR⁸R⁹ en donde cada R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^D es -C(=N-CN)NR⁸R⁹ en donde R⁸ y R⁹ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se unen para formar un heterociclilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R^D es -C(=N-CN)NR⁸R⁹ en donde R⁸ y R⁹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-azetidínilo.
- 35
- 40 En algunas realizaciones, R^D se selecciona entre el grupo que consiste en:





En algunas realizaciones preferidas, el compuesto es de la fórmula (IIIb):



en donde R^C , R^E y R^F son como se definen para la fórmula (I), (II) o (III); o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

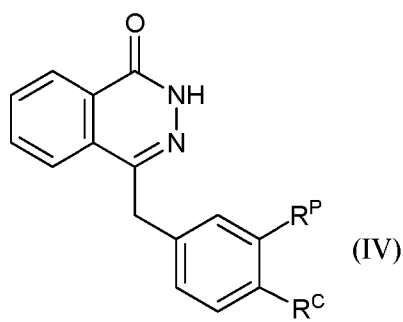
15 En algunas realizaciones, R^E es alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R^E es un alquilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R^E es un alquilo no sustituido. En otra variación, R^E es un alquilo C_1 - C_6 no sustituido. En otra variación, R^E es metilo, etilo o isopropilo. En otra variación, R^E es arilo sustituido o no sustituido.

20 En algunas realizaciones, R^E es $-OR^7$ en donde R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En una variación, R^7 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido o cicloalquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido. En otra variación, R^7 es un alquilo C_1 - C_6 no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo).

25 Las realizaciones y variaciones descritas en el presente documento son adecuadas para compuestos de cualquier fórmula detallada en el presente documento, cuando sea aplicable.

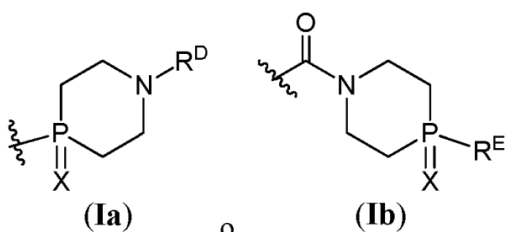
30 Al referirse a las "variaciones" de fórmula (I), (II), (III) y/o (IV), a menos que el contexto indique claramente lo contrario o sea incompatible con el razonamiento químico, se pretende que las variaciones hagan referencia a, por ejemplo, varias subfórmulas de fórmula (II), (III) y/o (IV), por ejemplo, fórmula (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), etc. como se expone en el presente documento.

En algunas realizaciones preferidas, el compuesto es de la fórmula (IV):



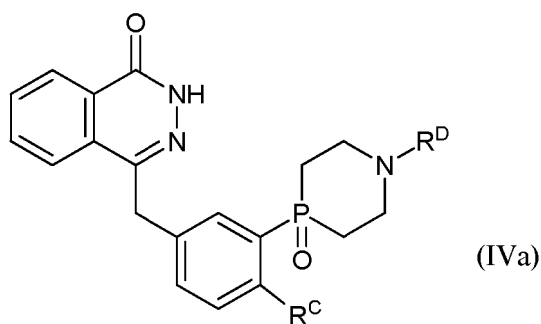
en donde

- 5 R^C es hidrógeno, halo, $-CF_3$, alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1-C_3 sustituido o no sustituido; R^P es un resto de la fórmula (Ia) o (Ib):



- 10 X es O;
 R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-SO_2R^3$, $-C(O)R^4$, $-C(=N-CN)NR^8R^9$ o $-C(O)NR^5R^6$;
 R^3 es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
 15 R^4 es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;
 cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R^8 y R^9 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;
 20 R^E es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o $-OR^7$;
 y
 R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- 25 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones preferidas, el compuesto es de la fórmula (IVa):



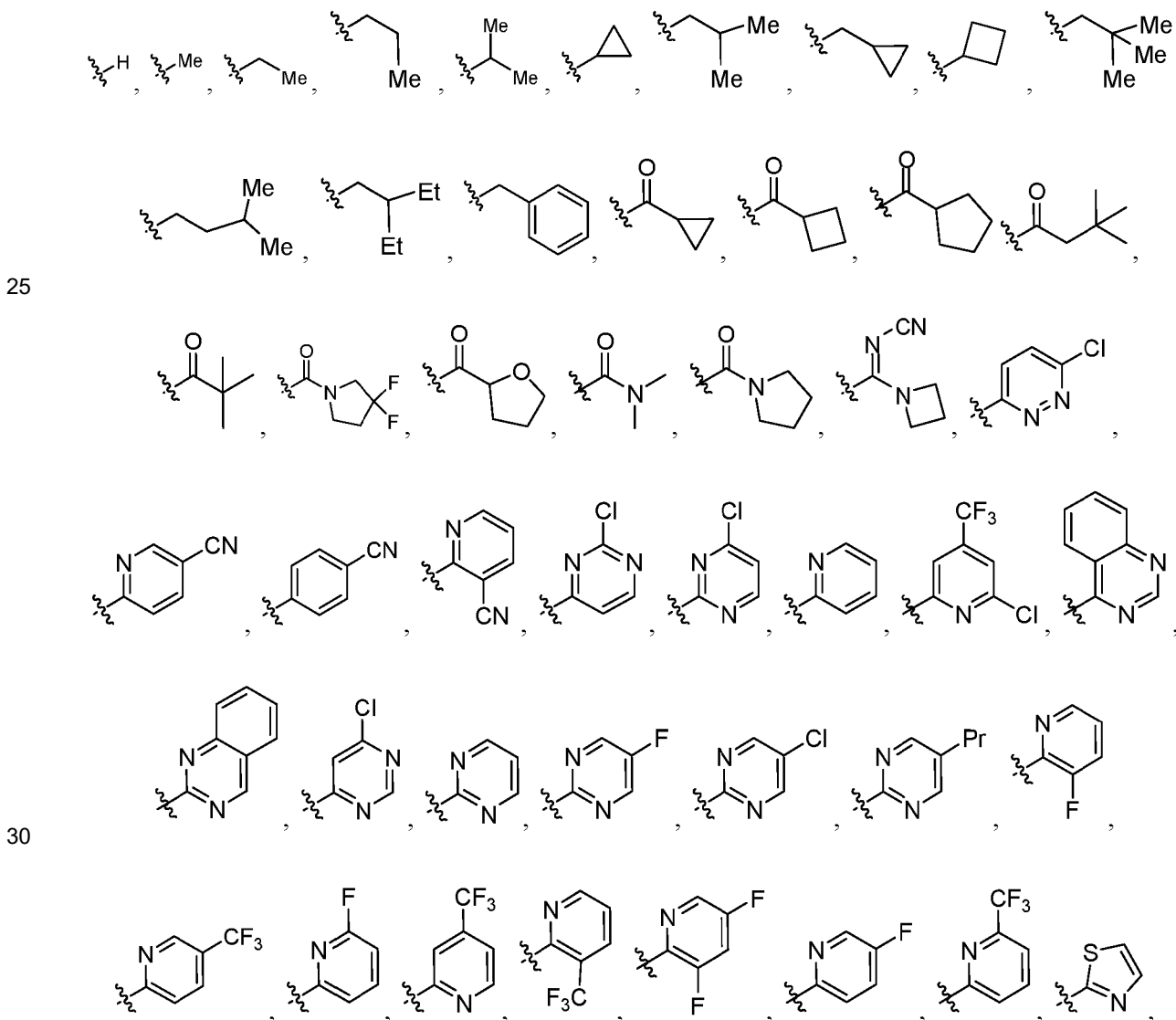
- 30 en donde R^C y R^D son como se definen para la fórmula (IV); o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

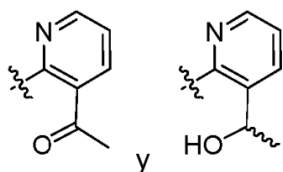
- 35 En algunas variaciones, el compuesto es de la fórmula (IVa) en donde R^D es como se define para variaciones de la fórmula (IIIa), cuando sea aplicable, como si todas y cada una de las variaciones se citarán individualmente para la

fórmula (IVa).

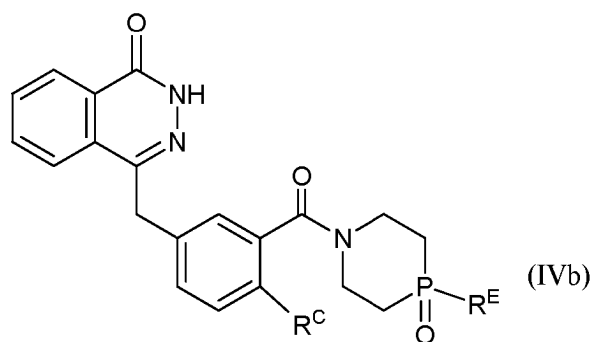
En una variación, el compuesto es de la fórmula (IVa) en donde R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra variación, R^D se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, isopentilo, trifluoroetilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En otra variación, R^D es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En una variación en particular, R^D es fenilo sustituido o no sustituido. En una variación, R^D es un heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo. En otra variación, R^D es -C(O)NR⁵R⁶, -SO₂R³ o -C(=N-CN)NR⁸R⁹. En otra variación, R^D es -C(O)NR⁵R⁶ en donde cada R⁵ y R⁶ es metilo. En otra variación, R^D es -C(=N-CN)NR⁸R⁹ en donde cada R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En otra variación, R^D es -C(=N-CN)NR⁸R⁹ en donde R⁸ y R⁹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo (por ejemplo, 1-azetidínilo). En otra variación, R^D es -C(O)R⁴. En algunas de estas variaciones, R⁴ es un alquilo C₁-C₆ no sustituido o cicloalquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunas de estas variaciones, R⁴ es un heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado entre pirrolidinilo y tetrahidrofuranilo.

En una variación, se proporciona un compuesto de la fórmula (IVa), donde R^C es halo (por ejemplo, flúor) y R^D es como se define para la fórmula (IV). En algunas de estas variaciones, R^D se selecciona entre el grupo que consiste en:





En algunas realizaciones preferidas, el compuesto es de la fórmula (IVb):



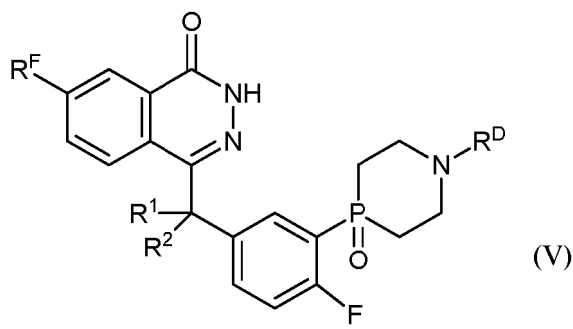
5

en donde R^C y R^E son como se definen para la fórmula (IV); o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una variación, el compuesto es de la fórmula (IVb) en donde R^E es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o $-OR^7$; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas de estas variaciones, R^E es un alquilo C_1-C_6 no sustituido. En algunas de estas variaciones, R^E es $-OR^7$, en donde R^7 es un alquilo C_1-C_6 no sustituido.

15 En otra variación, el compuesto es de la fórmula (IVb) en donde R^C es halo (por ejemplo, flúor) y R^E es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o $-OR^7$; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas de estas variaciones, R^E es un alquilo C_1-C_6 no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo). En algunas de estas variaciones, R^E es $-OR^7$ en donde R^7 es un alquilo C_1-C_6 no sustituido (por ejemplo, etilo).

20 En algunas realizaciones, el compuesto es de la fórmula (V):



25 en donde

cada R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1-C_3 sustituido o no sustituido;

R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido; y

30 R^F es hidrógeno, halo, $-CF_3$, alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1-C_3 sustituido o no sustituido;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En algunas realizaciones, R^F es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^F es halo (por ejemplo, flúor). En algunas realizaciones, R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^D es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^D es alquilo sustituido (por ejemplo, bencilo). En algunas realizaciones, R^D es cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo).

En algunas realizaciones, R^D es heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo). En algunas realizaciones, cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno o hidroxilo. En algunas realizaciones, cada uno de R¹ y R² es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada R¹ y R² es hidrógeno, y uno o ambos de R¹ y R² están enriquecidos isotópicamente con deuterio (²H). En una variación, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es deuterio. En otra variación, tanto R¹ como R² son deuterio. En algunas realizaciones, uno de R¹ y R² es hidroxilo. En algunas realizaciones, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es hidroxilo.

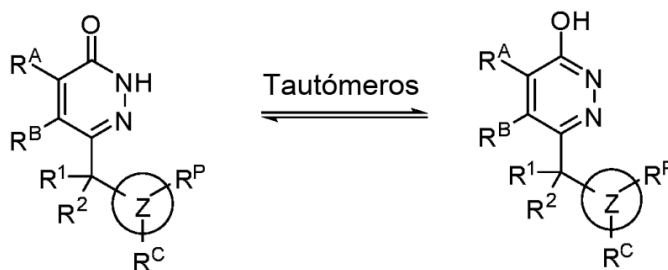
Los compuestos representados en el presente documento pueden estar presentes como sales incluso si las sales no están representadas y se entiende que la invención abarca todas las sales y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos representados en el presente documento, así como la forma no sal y no solvato del compuesto, como es bien sabido por un experto. En algunas realizaciones, las sales de los compuestos de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de las mismas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y a menudo se forman durante el procedimiento de cristalización. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Normalmente, los polimorfos tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores, tales como el disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden provocar que predomine una sola forma cristalina.

Cuando uno o más restos de amina terciaria están presentes en el compuesto, tal como el compuesto de la fórmula (I), (II), (III) o (IV), también se proporcionan y describen los N-óxidos. Los N-óxidos se pueden formar mediante medios convencionales, tal como haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con oxona en presencia de alúmina húmeda.

Los compuestos representados en el presente documento pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y/o planos quirales (como se describe en: E. L. Eliel y S. H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190) y se producen en forma de racematos, mezclas racémicas en donde un enantiómero puede estar enriquecido, diastereómeros individuales y mezclas de estereoisómeros. Todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están abarcados por la presente invención.

Los compuestos representados en el presente documento pueden existir como tautómeros. Se pretende que ambas formas tautoméricas entren dentro del alcance de la invención, incluso aunque solo se pueda representar gráficamente una estructura tautomérica.



Los compuestos del presente documento también contienen proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. En algunas realizaciones, el compuesto está marcado isotópicamente, tal como un compuesto de la fórmula (I) marcado isotópicamente, (II), (III) o (IV), en donde una fracción de uno o más átomos se reemplaza por un isótopo del mismo elemento. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁷O, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl. Ciertos compuestos marcados con isótopos (por ejemplo, ³H y ¹⁴C) son útiles en estudios de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. En donde cierto isótopo más pesado (por ejemplo, ²H) puede proporcionar cierta ventaja terapéutica resultante de una posible mayor estabilidad metabólica.

En el presente documento también se describen profármacos del compuesto, tal como el compuesto de la fórmula (I), (II), (III) o (IV). En general, tales profármacos son derivados funcionales del compuesto, tal como derivados funcionales del compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido de fórmula (I), (II), (III) o (IV). Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en "Prodrugs: Challenges and Rewards", ed. V. J. Stella et al, Springer, 2007. Un profármaco puede ser un derivado farmacológicamente inactivo de una sustancia biológicamente activa (el

"fármaco parental" o la "molécula parental") que requiere transformación dentro del cuerpo para liberar el fármaco activo y que tiene mejores propiedades de administración que la molécula del fármaco parental. La transformación *in vivo* puede ser, por ejemplo, como resultado de algún proceso metabólico, tal como la hidrólisis química o enzimática de un éster carboxílico, fosfórico o sulfúrico, o reducción u oxidación de una funcionalidad susceptible.

5 Un compuesto como se detalla en el presente documento puede, en un aspecto, estar en forma purificada y las composiciones que comprenden un compuesto en formas purificadas se detallan en el presente documento. Se proporcionan composiciones que comprenden un compuesto como se detalla en el presente documento o una sal del mismo, tales como composiciones de compuestos sustancialmente puros. En algunas realizaciones, una composición que contiene un compuesto como se detalla en el presente documento o una sal del mismo está en forma sustancialmente pura. A menos que se indique lo contrario, "sustancialmente puro" significa una composición que no contiene más del 30 % de impurezas, en donde la impureza denota un compuesto distinto del compuesto que comprende la mayor parte de la composición o una sal de la misma. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de compuesto sustancialmente puro o una sal del mismo en donde la composición no contiene más de aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 3 % o aproximadamente un 1 % de impureza.

20 En un aspecto, se proporcionan kits que comprenden un compuesto de la invención, o una sal o solvato del mismo, y un acondicionamiento adecuado. En una realización, un kit además comprende instrucciones de uso. En un aspecto, un kit comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato del mismo, e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento o prevención de una afección que puede mejorarse mediante la inhibición de PARP (por ejemplo, PARP-1) en un individuo que lo necesite.

25 Se proporcionan artículos de fabricación que comprenden un compuesto de la invención, o una sal o solvato del mismo, y un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, tarro, ampolla y similares.

30 Los ejemplos representativos de compuestos detallados en el presente documento, que incluyen compuestos intermedios y finales de acuerdo con la invención se representan en las Tablas y Ejemplos siguientes. Se entiende que, en un aspecto, cualquiera de los compuestos puede usarse en los métodos detallados en el presente documento, incluyendo, cuando sea aplicable, compuestos intermedios que pueden aislarse y administrarse a un individuo.

35 En la Tabla 1 se muestran compuestos representativos de la invención. En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de la Tabla 1, en su forma de base libre o como sales farmacéuticamente aceptables, o un estereoisómero o un tautómero del mismo.

Tabla 1. Compuestos de ejemplo

Compuesto	N.º de Ejemplo
4-(3-(1-bencil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	1
4-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	2
4-(3-(1-(ciclopropanocarbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	3
4-(3-(1-(ciclobutanocarbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	4
4-(3-(1-(3,3-dimetilbutanoil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	5
4-(3-(1-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	6
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	7
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-pivaloil-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	8
4-óxido de 4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-N,N-dimetil-1,4-azafosfinan-1-carboxamida	9
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	10
(E/Z)-N-(azetidín-1-il(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il) metil)enil)cianamida	11
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	12
4-(3-(1-(6-cloropiridazin-3-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	13
6-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)nicotinonitrilo	14
4-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)benzonitrilo	15
2-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)nicotinonitrilo	16

(continuación)

Compuesto	N.º de Ejemplo
4-(3-(1-(2-cloropirimidin-4-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	17
4-(3-(1-(4-cloropirimidin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	18
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	19
4-(3-(1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	20
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(quinazolin-4-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	21
4-(3-(1-(6-cloropirimidin-4-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	22
4-(4-fluoro-3-(1-(3-fluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	23
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	24
4-(4-fluoro-3-(1-(6-fluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	25
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	26
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	27
4-(4-fluoro-3-(1-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	28
4-(4-fluoro-3-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	29
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(quinazolin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	30
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	31
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(tiazol-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	32
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(tiadiazol-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	33
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(3-(acetil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	34
(±)-4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(3-(1-hidroxietyl)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	35
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(fluoro)pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	35
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(cloro)pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	36
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(n-propil)pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	37
4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	38
4-(3-(1-ciclobutil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	39
4-(4-fluoro-3-(1-metil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	40
4-(3-(1-etil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	41
4-(4-fluoro-3-(1-isopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	42
4-(3-(1-(ciclopropilmetil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	43
4-(4-fluoro-3-(1-isobutil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	44
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-4-propil-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	45
4-(4-fluoro-3-(1-neopentil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	46
4-(4-fluoro-3-(1-neopentil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	47
4-(4-fluoro-3-(1-isopentil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	48
4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	49
4-[[4-fluoro-3-(4-metil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona	50
4-[[4-fluoro-3-(4-etil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona	51
4-[[4-fluoro-3-(4-isopropil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona	52
4-[[4-fluoro-3-(4-etoxil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona	53
4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona	54
4-[(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorofenil) dideuterometil]-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona	55
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona	56
4-[(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)fenil)dideuterometil]-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona	57
(±)-4-[(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluoro-1-fenil)(hidroximetil)]ftalazin-1(2H)-ona	58
(±)-4-[[4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il) fenil](hidroximetil)]-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona	59

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos detallados en el presente documento están incluidas en la presente invención. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido, tal como una sal formada con un ácido inorgánico u orgánico. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden tomar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, administración tópica o rectal o una forma adecuada para la administración por inhalación.

La presente invención abarca la base libre de los compuestos detallados en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, así como las sales y los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden protonarse en el/los átomo/s de N de una amina y/o un resto heterocíclico que contiene N para formar una sal. La expresión "base libre" se refiere a los compuestos de amina en forma no salina. Las sales farmacéuticamente aceptables englobadas no solo incluyen las sales ilustradas para los compuestos específicos descritos en el presente documento, pero también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de los compuestos detallados en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas. La forma libre de los compuestos de sal específicos descritos puede aislarse usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando una sal con una solución de base acuosa diluida adecuada, tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas de base libre pueden diferir de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales ácidas y básicas son farmacéuticamente equivalentes a sus respectivas formas libres para los fines de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan mediante cromatografía de intercambio iónico o haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico formador de la sal deseado en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De forma análoga, las sales de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base orgánica o inorgánica apropiada.

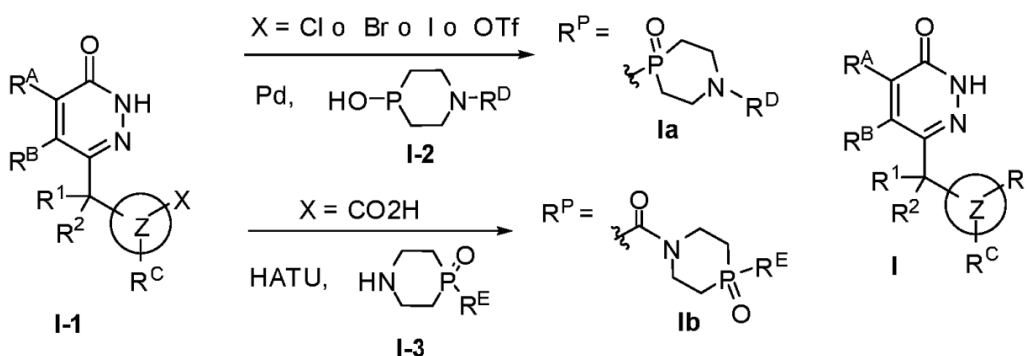
Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la presente invención que se forman al hacer reaccionar un compuesto básico del presente documento con un ácido inorgánico, ácido orgánico o ácido polimérico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etilenodisulfónico, ácido oxálico, ácido isetiónico, ácido palmítico, ácido glúcónico, ácido ascórbico, ácido fenilacético, ácido aspártico, ácido cinámico, ácido pirúvico, ácido valérico, ácido trifluoroacético y similares. Los ejemplos de sales poliméricas adecuadas incluyen las derivadas de los ácidos poliméricos tales como ácido tánico y carboximetilo. Preferentemente, una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención contiene 1 equivalente de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo, y 1, 2 o 3 equivalentes de un ácido orgánico o inorgánico. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable contiene 1 equivalente de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo, y 1 equivalente de un ácido orgánico o inorgánico.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas en forma de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, lisina, betaína, cafeína, colina, etilamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, dicitclohexilamina, butilamina, bencilamina, fenilbencilamina, trometamina y similares.

Métodos de síntesis generales

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse con los procedimientos mostrados en el Esquema 1, donde X se selecciona de entre Cl, Br, I, OTf y ácido carboxílico; y R^A, R^B, R^C, R^D, R^E y R^P son como se definen en la fórmula (I) o cualquier variación descrita en el presente documento.

Esquema 1



5

Cuando X se selecciona de entre Cl, Br, -I y -OTf, los compuestos de fórmula I-1 pueden acoplarse con compuestos de fórmula I-2 en condiciones catalizadas por paladio para dar compuestos de fórmula I en donde R^P es de fórmula Ia.

10

Como alternativa, cuando X es ácido carboxílico, el acoplamiento de amidas de compuestos de Fórmula I-1 y aminas que contienen fósforo de Fórmula I-3 proporciona compuestos de fórmula (I) donde R^P es de Fórmula Ib.

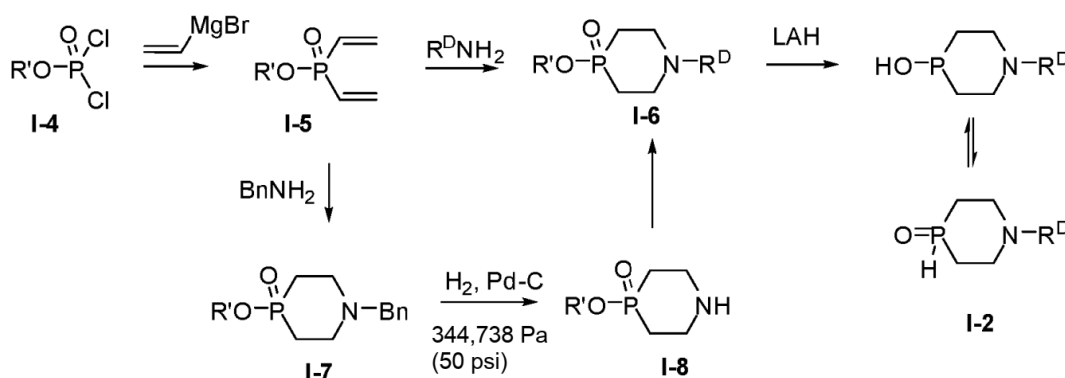
15

Los compuestos de Fórmula I-1 pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos desvelados en el documento WO 2009/063244.

20

Los compuestos de Fórmula I-2 se puede sintetizar de acuerdo con el método ilustrado en el Esquema 2, en donde R' es alquilo o arilo C₁-C₆, y R^D es como se define en la fórmula (I) o cualquier variación descrita en el presente documento.

Esquema 2



25

Los compuestos de Fórmula I-4 disponibles comercialmente se hacen reaccionar con 2 eq. de agente vinílico de Grignard a baja temperatura para dar lugar al compuesto de Fórmula I-5. La adición de Michael de una alquilamina R^DNH₂ a compuestos de Fórmula I-5 produce compuestos de Fórmula I-6, que se puede reducir cuidadosamente con hidruro de litio y aluminio a baja temperatura (-20 a 0 °C) para producir compuestos de Fórmula I-2. Los compuestos de Fórmula I-2 existen en dos formas tautoméricas.

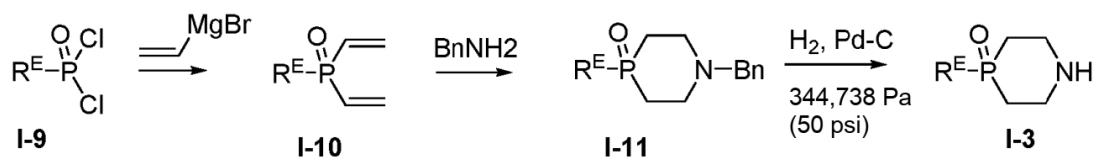
30

Como alternativa, los compuestos de Fórmula I-5 reaccionan con bencilamina para dar compuestos de Fórmula I-7, que se pueden convertir en compuestos de Fórmula I-8 con hidrogenólisis catalizada por paladio sobre carbono a presión. Los compuestos de Fórmula I-6 con varios R^D se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula I-8, tal como cuando R^D es -SO₂R³, -C(O)R⁴, arilo y heteroarilo (de reacción S_NAr o acoplamiento catalizado con Pd), alquilo (mediante aminación reductora).

35

Los compuestos de fórmula I-3 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3, en donde R^E es como se define en la fórmula (I) o cualquier variación descrita en el presente documento.

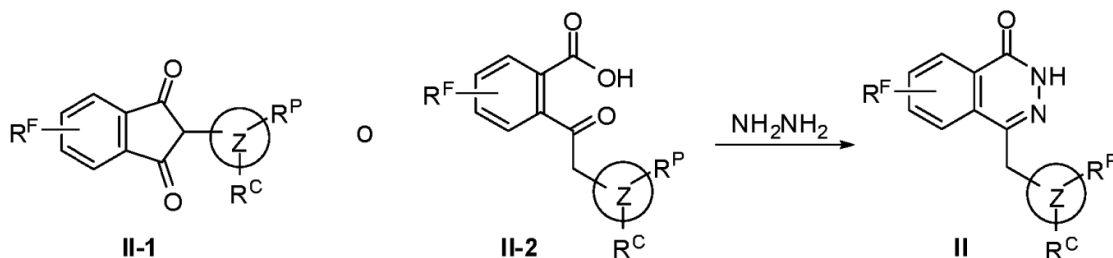
Esquema 3



5 Los compuestos de Fórmula 1-9 se hacen reaccionar con 2 eq. de agente vinílico de Grignard a baja temperatura para dar lugar al compuesto de Fórmula 1-10. La adición de Michael con bencilamina da compuestos de Fórmula 1-11, que se pueden convertir en compuestos de Fórmula 1-3 con hidrogenólisis catalizada por paladio sobre carbono a presión.

10 Los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula II-1 o un compuesto de Fórmula II-2 con hidrazina, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 4, donde R^F , R^C y R^P son como se definen en la fórmula (I) o cualquier variación descrita en el presente documento.

Esquema 4

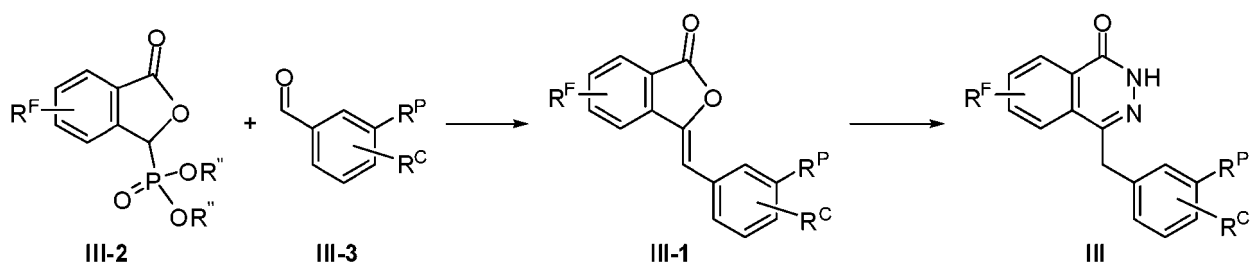


15 La reacción se lleva a cabo generalmente a reflujo de una fuente de hidrazina, tales como hidrazina monohidrato o hidrazina hidratada durante 1-24 horas.

Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5, en donde R'' es un alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, Me, Et, *i*-Pr); y R^F , R^C y R^P son como se definen en la fórmula (I) o cualquier variación descrita en el presente documento.

20

Esquema 5



25 Un compuesto de la fórmula (III) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula III-1 con una fuente de hidrazina, tales como hidrazina monohidrato o hidrato de hidracina, generalmente por reflujo durante 1-24 horas.

30 Los compuestos de Fórmula III-1 pueden sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula III-2 y un compuesto de Fórmula III-3. La reacción normalmente se lleva a cabo con una base, tal como trietilamina o hexametilsilazida de litio en un disolvente, tal como THF, a temperaturas entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y reflujo.

Métodos

35 Compuestos heterocíclicos que contienen fósforo de la invención, tales como derivados de ftalazina-1(2H)-ona, son inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), anteriormente conocida como poli(ADP-ribosa)sintasa o poli(ADP-ribosil)transferasa. Los compuestos se pueden usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

La invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o en la prevención de afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) (véase, por ejemplo, Nature Review Drug Discovery (2005) 4:421440).

5 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición de la poli(ADP- ribosa)polimerasa (PARP).

10 En algunos aspectos, los compuestos son útiles como monoterapias en tumores con defectos específicos en las vías de reparación del ADN, tales como los cánceres que albergan mutaciones PTEN, BRCA1 y BRCA2.

En algunos aspectos, los compuestos pueden actuar como potenciadores de ciertos quimioterapéuticos que dañan el ADN, como los agentes alquilantes antineoplásicos, inhibidores de la topoisomerasa I y radioterapia.

15 En otros aspectos, los compuestos pueden ser útiles para reducir la necrosis celular (en la apoplejía y el infarto de miocardio), regular negativamente la inflamación y las lesiones tisulares, tratar infecciones retrovíricas y proteger contra la toxicidad de la quimioterapia.

20 En el presente documento también se describe un método para el tratamiento o la prevención de afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), en donde el método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo, o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas. En algunas realizaciones, la afección mejorada por la
25 inhibición de PARP es una afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer, enfermedades inflamatorias y afecciones isquémicas. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de mama, un cáncer de ovarios o un cáncer de cerebro.

30 La mayoría de los efectos biológicos de la PARP se relacionan con (1) un proceso de poli(ADP-ribosil)ación que influye en las propiedades y en la función de las proteínas diana; (2) con los oligómeros de PAR que, cuando se escinden de proteínas poli(ADP-ribosil)adas, confieren distintos efectos celulares; (3) con la asociación física de PARP con proteínas nucleares para formar complejos funcionales; y (4) con la reducción del nivel celular de su sustrato NAD⁺ (Jagtap et al, Nature Review Drug Discovery (2005) 4:421-440).

35 El daño en el ADN por radicales de oxígeno, que es reconocido por PARP, es un factor contribuyente principal para dichos estados de enfermedad según lo demostrado mediante inhibición de PARP (J. Neurosci. Res. (1994) 39:38-46 y PNAS (1996) 93:4688-4692).

40 La actividad catalítica de PARP-1 y PARP-2 es estimulada por roturas del ADN (Tentori *et al.* Pharmacological Research (2005) 52:25-33). En respuesta al daño del ADN, PARP-1 y PARP-2 se unen a muescas de ADN sencillo y doble. En condiciones fisiológicas normales, existe una actividad de PARP mínima; sin embargo, en caso de daño en el ADN, la actividad de PARP aumenta inmediatamente hasta 500 veces. Tanto PARP-1 como PARP-2 detectan las interrupciones en las cadenas de ADN, actuando como sensores de muescas, que proporcionan señales rápidas para detener la transcripción y reclutar después las enzimas necesarias para la reparación del ADN en el sitio del daño.

45 Dado que las terapias contra el cáncer, tal como la radiación y muchos agentes citotóxicos, actúan induciendo daños en el ADN, Los inhibidores de PARP son útiles como quimio- y radiosensibilizadores para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, Löser *et al.* (Mol Cancer Ther. (2010) 9 (6): 1775-87) informaron que los inhibidores de PARP son efectivos en la radiosensibilización de las células tumorales.

50 Los inhibidores de PARP son útiles para la destrucción específica de tumores deficientes en BRCA-1 y BRCA-2 (Bryant et al, Nature (2005) 434:913-916 y Farmer et al, Nature (2005) 434:917-921; y Cancer Biology & Therapy (2005) 4:934-936; Drew et al, J Natl. Cancer Inst (2011) 103:1-13). Los cánceres de mama con estado triple negativo, es decir, falta de expresión del receptor A de estrógeno y del receptor de progesterona, y falta de sobreexpresión o amplificación del oncogén HER2/NEU, con frecuencia albergan mutaciones en el gen 1 de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA1).

55 Los pacientes de cáncer de mama con estado triple negativo tienen una tasa de respuesta baja a las terapias contra el cáncer aprobadas actualmente, pero pueden beneficiarse de los inhibidores de PARP (Alli et al, Cancer Res (2009) 69(8):3589-96; Tutt et al, The Lancet (2010) 376(9737):235-244).

60 En el presente documento también se describe un método para tratar o prevenir el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto como se detalla en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo, o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer que se detalla a continuación. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de mama, un cáncer de ovarios o un cáncer de cerebro.

65 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer,

incluyendo tumores sólidos tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma de endotelio, linfangiosarcoma, sarcoma de linfangioendotelio, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomas, rhabdomyosarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervicouterino, cáncer de útero, cáncer testicular, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; cánceres transmitidos por la sangre tales como leucemia linfoblástica aguda ("LLA"), leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia mieloblástica aguda ("LMA"), leucemia promielocítica aguda ("LPA"), leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia aguda no diferenciada, leucemia mielocítica crónica ("LMC"), leucemia linfocítica crónica ("LLC"), leucemia de células pilosas y mieloma múltiple; leucemias agudas y crónicas, tales como leucemias linfoblástica, mielógena, linfocítica, mielocítica; linfomas tales como enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de las cadenas pesadas y policitemia vera; y cánceres del SNC y cerebrales, tales como glioma, astrocitoma pilocítico, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, schwannoma vestibular, adenoma, tumor cerebral metastásico, meningioma, tumor espinal y meduloblastoma.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer, tal como un cáncer detallado en el presente documento (por ejemplo, un cáncer de mama, un cáncer de ovarios o un cáncer de cerebro).

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para el tratamiento del cáncer que es deficiente en la actividad de reparación de las RDC del ADN dependiente de la recombinación homóloga (RH) (véase el documento WO 2006/021801). La vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH repara las roturas de doble cadena (RDC) del ADN mediante mecanismos homólogos para volver a formar una hélice de ADN continua (Nat. Genet. (2001) 27(3):247-254). Los componentes de la vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH incluyen, pero sin limitación, ATM, ATR, RAD51, RAD52, RAD54, DMCI, XRCC2, XRCC3, RAD52, RAD54L, RAD54B, BRCA-1, BRCA-2, RAD50, MRE11A, NBS1, ADPRT (PARP-1), ADPRTL2, (PARP-2) CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD5, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51, XRCC3, XRCC3, BRCA1, BRCA2, RAD50.MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATM, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 y RAD9. Otras proteínas que participan en la vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH incluyen factores reguladores tales como BMSY (Cell (2003) 115:523-535).

Un cáncer que es deficiente en la reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH puede comprender o consistir en una o más células cancerosas que tienen una capacidad reducida o anulada para reparar las RDC del ADN a través de esa vía, en relación con las células normales, es decir, la actividad de la vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH puede reducirse o inhibirse en una o más células cancerosas.

La actividad de uno o más componentes de la vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH puede inhibirse en una o más células cancerosas de un individuo que tiene un cáncer que es deficiente en la reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH. Los componentes de la vía de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH están bien caracterizados en la técnica (véase, por ejemplo, Science (2001) 291:1284-1289) e incluyen los componentes enumerados anteriormente.

También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o la prevención del cáncer que es deficiente en la actividad de reparación de RDC del ADN dependiente de RH, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto como se detalla en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo, o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas.

La presente invención también proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un cáncer que es deficiente en la actividad de reparación de las RDC del ADN dependiente de la RH.

Algunas células cancerosas tienen un fenotipo deficiente en BRCA1 y/o BRCA2. Las células cancerosas con este fenotipo pueden ser deficientes en BRCA1 y/o BRCA2, es decir, la expresión y/o actividad de BRCA1 y/o BRCA2 pueden reducirse o inhibirse en las células cancerosas, por ejemplo, mediante mutación o polimorfismo en el ácido nucleico codificante, o mediante amplificación, mutación o polimorfismo en un gen que codifica un factor regulador, por ejemplo, el gen EMSY, que codifica un factor regulador de BRCA2 (Cell (2003) 115:523-535). BRCA1 y BRCA2

son supresores tumorales conocidos cuyos alelos de tipo silvestre se pierden con frecuencia en tumores de portadores heterocigotos (Oncogene, (2002) 21(58): 8981-93; Trends Mol. Med., (2002) 8(12):571-6). La asociación de las mutaciones BRCA1 y/o BRCA2 con el cáncer de mama ha sido bien caracterizada (Exp Clin. Cancer Res., (2002) 21 (S Suppl.):9-12). Amplificación del gen EMSY, que codifica un factor de unión a BRCA-2, también se sabe que está asociado a los cánceres de mama y de ovario. Los portadores de mutaciones en BRCA-1 y/o BRCA-2 también tienen un riesgo elevado de cáncer de ovario, de próstata y de páncreas. La detección de la variación en BRCA-1 y BRCA-2 es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo en Genet. Test (1992) 1:75-83; Cancer Treat Res (2002) 107:29-59; Neoplasia (2003) 50(4):246-50; Ceska Gynekol (2003) 68(1): 11-16). La determinación de la amplificación del factor de unión a BRCA-2 EMSY se describe en Cell 115:523-535. Los inhibidores de PARP han demostrado ser útiles para la destrucción específica de tumores deficientes en BRCA-1 y BRCA-2 (Nature (2005) 434:913-916 y 917-920).

También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o la prevención de tumores deficientes en BRCA-1 o BRCA-2, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto tal como un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de tumores deficientes en BRCA-1 o BRCA-2.

Algunas células cancerosas tienen un gen supresor de tumores mutado, homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN). La deficiencia de PTEN causa un defecto de recombinación homóloga (RH) en un tumor humano (Mendes-Pereira et al, EMBO Mol Med, (2009) 1:315-322). PTEN es uno de los genes mutados con más frecuencia en los cánceres humanos. La evidencia reciente sugiere que PTEN es importante para el mantenimiento de la estabilidad del genoma de las células (Shen et al, Cell (2007) 128:157-170). La deficiencia de RH causada por la deficiencia de PTEN, sensibiliza las células tumorales a los inhibidores de la enzima de reparación de la ADN poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), tanto *in vitro* como *in vivo*. Los inhibidores de PARP son potencialmente beneficiosos para los pacientes con tumores mutantes PTEN (Dedes et al, Sci. Transl. Med. (2010) 2(53):53ra75; y McEllin Cancer Res. (2010) 70(13):5457-64).

También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o prevención de tumores mutados en PTEN, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de tumores mutados en PTEN.

Los inhibidores de PARP son eficaces para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (Cuzzocrea, Pharmacological Research (2005) 52:72-82 y Virag, Pharmacological Research (2005) 52:83-92).

También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo afecciones resultantes del rechazo de trasplantes de órganos; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide; enteropatías inflamatorias, tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; neumatías inflamatorias, tales como asma, síndrome de dificultad respiratoria adulta y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; enfermedades inflamatorias del ojo; enfermedades inflamatorias crónicas de la encía; enfermedades inflamatorias del riñón; enfermedades inflamatorias de la piel; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central; enfermedades inflamatorias del corazón, tales como miocardiopatía, cardiopatía isquémica y aterosclerosis; así como diversas enfermedades diferentes que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, traumatismo de cerebro y de médula espinal.

La presente invención también proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias.

Las enzimas PARP también pueden actuar como un mediador de la muerte celular. Su activación excesiva en

condiciones patológicas tales como isquemia y lesión de reperfusión puede dar lugar a un agotamiento sustancial del NAD⁺ intercelular, que puede conducir al deterioro de varias vías metabólicas dependientes de NAD⁺ y resultar en muerte necrótica celular (Devalaraja-Narashimha et al., *Pharmacological Research* (2005) 52:44-59). Como resultado de la activación de PARP, los niveles de NAD⁺ disminuyen significativamente. La activación extensiva de PARP conduce al agotamiento intenso de NAD⁺ en células que padecen daño masivo del ADN. La corta semivida de la poli(ADP-ribosa) produce una velocidad de renovación rápida, puesto que, una vez que se ha formado la poli(ADP-ribosa), es degradada rápidamente por la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARG) activa constitutivamente. PARP y PARG forman un ciclo que convierte una gran cantidad de NAD⁺ en ADP-ribosa, causando una reducción de NAD⁺ y ATP a menos del 20 % del nivel normal. Dicho escenario es especialmente perjudicial durante la isquemia cuando la privación de oxígeno ya ha deteriorado drásticamente la producción de energía celular. Se asume que la posterior producción de radicales libres durante la reperfusión es una causa principal del daño tisular. Parte de la reducción del ATP, que es típica en muchos órganos durante la isquemia y la reperfusión, podría ligarse al agotamiento de NAD⁺ debido a la renovación de la poli(ADP-ribosa). Por lo tanto, Se espera que la inhibición de PARP conserve el nivel de energía celular potenciando de este modo la supervivencia de los tejidos isquémicos tras la lesión. Los compuestos que son inhibidores de PARP son, por tanto, útiles para tratar las afecciones debidas a la muerte celular mediada por PARP, Incluyendo afecciones neurológicas tales como apoplejía, traumatismo y enfermedad de Parkinson.

También, los inhibidores de PARP son útiles para tratar enfermedades miocárdicas agudas y crónicas (Szabö, *Pharmacological Research* (2005) 52:34-43). Por ejemplo, las inyecciones únicas de inhibidores de PARP redujeron el tamaño del infarto causado por isquemia y reperfusión del corazón o músculo esquelético en conejos (Thiemermann et al, *PNAS* (1997) 94:679-683). Se han indicado hallazgos similares en cerdos (*Eur. J. Pharmacol.* (1998) 359:143-150 y *Ann. Thorac. Surg.* (2002) 73:575-581), en perros (*Shock.* (2004) 21:426-32), y en ratas (Bartha et al, *J Cardiovasc. Pharmacol.* 2008 Sep;52(3):253-61). Los inhibidores de PARP fueron efectivos para tratar ciertas enfermedades vasculares, choque séptico, lesión isquémica y neurotoxicidad (*Biochim. Biophys. Acta* (1989) 1014:1-7; *J Clin. Invest.* (1997) 100: 723-735).

También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o la prevención de afecciones isquémicas y para la prevención o el tratamiento del accidente cerebrovascular, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en el tratamiento o prevención de afecciones isquémicas, incluyendo las debidas al trasplante de órganos, tales como angina estable, angina inestable, isquemia miocárdica, isquemia hepática, isquemia de la arteria mesentérica, isquemia intestinal, isquemia de la extremidad crítica, isquemia de la extremidad crítica crónica, isquemia cerebral, isquemia cardíaca aguda, enfermedad renal por isquemia, enfermedad hepática isquémica, trastorno retiniano isquémico, choque séptico y una enfermedad isquémica del sistema nervioso central, tal como apoplejía o isquemia cerebral.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones isquémicas y para el tratamiento o la prevención de un accidente cerebrovascular.

También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o prevención de lesiones por reperfusión, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en el tratamiento o la prevención de lesiones por reperfusión, producidas por episodios naturales y durante un procedimiento quirúrgico, tal como lesión por reperfusión intestinal; lesión por reperfusión miocárdica; lesión por reperfusión producida por una cirugía de bypass cardiopulmonar, cirugía de reparación de aneurisma aórtico, cirugía de endarterectomía carotídea o choque hemorrágico; y la lesión por reoxigenación producida por el trasplante de órganos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de lesiones por reperfusión.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en el tratamiento o prevención de la insuficiencia renal crónica o aguda.

También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o prevención de la insuficiencia renal, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo o una

composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas.

5 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la insuficiencia renal.

10 La inhibición de PARP puede bloquear eficazmente la infección retroviral de células de mamífero. Se ha mostrado que dicha inhibición de infecciones por vector retroviral recombinante se produce en diversos tipos de células diferentes (J. Virology, (1996) 70(6):3992-4000).

15 También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o prevención de una infección por retrovirus, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas.

20 La invención también proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por retrovirus.

25 Los inhibidores de PARP también han encontrado una aplicación potencial en el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias como la diabetes de tipo I y las complicaciones diabéticas, como lo demuestran los experimentos *in vitro* e *in vivo* (Szabö, Pharmacological Research (2005) 52:60-71).

30 También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune (por ejemplo, diabetes tipo I), que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas.

35 La invención también proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, diabetes de tipo I).

40 La PARP desempeña un papel importante en el control de la función de los telómeros (Nature Gen., (1999) 23: 76-80) y, por tanto, la inhibición de la PARP puede retrasar la aparición de las características del envejecimiento en los fibroblastos humanos (Biochem. Biophys. Res. Comm. (1994) 201(2):665-672 y Burkle et al, Pharmacological Research (2005) 52:93-99).

45 También se describe en el presente documento un método para retrasar el inicio del envejecimiento, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas.

La invención también proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para retrasar el inicio del envejecimiento.

50 En el presente documento también se describe un método para inhibir la actividad de la enzima PARP-1, que comprende poner en contacto la enzima PARP-1 con un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas. En algunas realizaciones, En algunas realizaciones, el compuesto es capaz de inhibir la actividad enzimática de PARP-1 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 100 nM. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un valor de CI_{50} de inhibición de la enzima PARP-1 de menos de aproximadamente 1.000 nM, menos de aproximadamente 750 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 150 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 10 nM o menos de aproximadamente 1 nM, medido con el kit de ensayo colorimétrico HT Universal Colorimetric PARP.

60 También se describe en el presente documento un método para inhibir la formación de poli(ADP-ribosa) intracelular que comprende poner en contacto la célula con un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas. En algunas realizaciones, el compuesto es capaz de inhibir la formación de poli(ADP-ribosa) intracelular con una CE_{50} de menos de aproximadamente 100 nM. En algunas realizaciones, el compuesto es capaz de inhibir la formación de poli(ADP-ribosa) intracelular con una CE_{50} de menos de aproximadamente 1.000 nM, menos de aproximadamente 750 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 150 nM,

65

menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 10 nM o menos de aproximadamente 1 nM en células C41.

- 5 Los compuestos de la presente invención son capaces de penetrar en la membrana celular intacta e inhibir las actividades enzimáticas intracelulares de PARP, inhibiendo así la formación de poli(ADP-ribosa) catalizada por PARP.

Administración

- 10 Los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, pueden administrarse a mamíferos, preferentemente, de seres humanos, sola o junto en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, diluyentes, adyuvantes, cargas, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes, en una composición farmacéutica, de acuerdo con una práctica farmacéutica convencional.
- 15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía conveniente de administración, ya sea sistémica/periféricamente o en el lugar de la acción deseada, incluyendo, pero sin limitación, oral (por ejemplo, por ingestión); tópica (incluyendo, por ejemplo, transdérmico, intranasal, ocular, bucal y sublingual); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal; vaginal; parenteral, (por ejemplo, mediante inyección, incluyendo vía subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracárdica, intratecal, intramedular, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal); y por implantación de un depósito (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular). El sujeto puede ser un animal o un ser humano.
- 25 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrimiento o recubiertos mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción prolongada durante un período más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de enmascaramiento del sabor hidrosoluble tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo temporal tal como etilcelulosa, se puede emplear acetato butirato de celulosa.
- 45 Las formulaciones para el uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con vehículos hidrosolubles tales como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 50 Las suspensiones acuosas contienen el principio activo en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo. Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral de sabor agradable, se pueden añadir agentes edulcorantes tal como los expuestos anteriormente y como agentes saborizantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol. Los polvos
- 65

5 y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o agentes humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

15 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, agentes saporíferos y colorantes, y antioxidantes.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una solución acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.

25 El preparado inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa se introduce después en una mezcla de agua y glicerol, y se procesa para formar una microemulsión.

30 Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección en bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de manera que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de administración intravenosa continua.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril para la administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Además, los aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijado blando incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, son útiles en la preparación de los inyectables.

45 El compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura del recto y, por lo tanto, se derretirán en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

50 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de Fórmula (I). (Para los fines de la presente solicitud, la aplicación tópica incluirá colutorios y gargarismos).

55 Los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de administración o mediante vías transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para su administración en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol. Cuando se administra un compuesto de acuerdo con la presente invención a un sujeto, el nivel de dosis seleccionado dependerá de diversos factores, que incluyen, pero sin limitación, la actividad del compuesto en particular, la gravedad de los síntomas individuales, la vía de administración, el momento de la administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, los compuestos y/o materiales usados en combinación y la edad, el sexo, el peso, la afección, el estado de salud en general y los antecedentes médicos previos del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración será, en última instancia, a discreción del médico, aunque será generalmente la dosificación para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consiguen el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales considerables.

La administración *in vivo* puede efectuarse en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) durante el transcurso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y las dosificaciones de administración más eficaces son bien conocidos por los expertos en la técnica, y variarán según la formulación usada para la terapia, la finalidad de la terapia, la célula diana que se va a tratar y el sujeto que se está tratando. Las administraciones únicas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel de dosis y el patrón seleccionado por el médico encargado del tratamiento. Cuando el compuesto activo es una sal, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto parental y, por lo tanto, el peso real que se va a usar se aumenta proporcionalmente.

10 *Terapia de combinación*

Los compuestos de la invención, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, también son útiles en combinación con otros agentes antineoplásicos o agentes quimioterapéuticos.

15 Los inhibidores de PARP pueden mejorar la eficacia de los fármacos contra el cáncer (Tentori et al, *Pharmacological Research* (2005) 52: 25-33), incluidos compuestos de platino tales como cisplatino y carboplatino (*Cancer Chemother. Pharmacol* (1993) 33: 157-162 y *Mol Cancer Ther* (2003) 2:371-382). Se ha mostrado que los inhibidores de PARP aumentan la actividad antitumoral de los inhibidores de la topoisomerasa I, tales como irinotecán y topotecán (*Mol Cancer Ther* (2003) 2:371-382; y *Clin. Cancer Res* (2000) 6:2860-2867; Daniel et al, *Clin. Cancer Res* (2009) 20 15(4):1241-1249) y esto se ha demostrado en modelos *in vivo* (*J Natl Cancer Inst.* (2004) 96:56-67).

Los inhibidores de PARP también pueden restaurar la susceptibilidad a los efectos citotóxicos y antiproliferativos de la temozolomida (TMZ) (Donawho et al, *Clin. Cancer Res* (2007) 13(9):2728-2737; Daniel et al, *Clin. Cancer Res* (2009) 15(4):1241-1249); Menear et al, *J. Med. Chem.* (2008) 51:6581-6591).

25 Los inhibidores de PARP pueden actuar como sensibilizantes a la radiación. Los inhibidores de PARP sensibilizan a la radioterapia en las células tumorales (hipóxicas) y mejoran la destrucción celular evitando que las células tumorales se recuperen de daños en el ADN potencialmente letales (*Br. J. Cancer* (1984) 49(Suppl. VI):34-42; y *Int. J. Radial Biol.* (1999) 75:91-100) y subletales (*Clin. Oncol.* (2004) 16(1):29-39) tras radioterapia. El mecanismo es, presumiblemente, por su capacidad para evitar que se reparen las roturas de la cadena de ADN y porque afectan a varias vías de señalización del daño del ADN.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como quimio y radiosensibilizadores para el tratamiento del cáncer. Son útiles para el tratamiento de mamíferos que se han sometido previamente o se están sometiendo en la actualidad a tratamiento para cáncer. Dichos tratamientos previos incluyen quimioterapia previa, radioterapia, cirugía o inmunoterapia previas, tales como vacunas contra el cáncer.

40 En algunas realizaciones, se proporciona una combinación que comprende un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), o cualquier variación del mismo y un segundo agente antineoplásico para la administración simultánea, por separado o secuencial. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, un segundo agente antineoplásico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En algunas realizaciones, la invención proporciona una combinación de un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, una radioterapia y otro agente quimioterapéutico para administración simultánea, por separada o secuencial.

50 La presente invención también proporciona un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso como un adyuvante en la terapia del cáncer o para potenciar células tumorales mediante combinación con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

55 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, en la fabricación de un medicamento para su uso como un adyuvante en la terapia del cáncer o para potenciar células tumorales mediante combinación con radiación ionizante y otros agentes quimioterapéuticos. Los compuestos también se pueden usar en combinación con radiación ionizante y otros agentes quimioterapéuticos.

60 En el presente documento también se describe un método de quimioterapia o radioterapia, en donde el método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación del mismo, o una composición que comprende un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, en combinación con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos. Los compuestos también se pueden administrar en combinación con radiación ionizante y otros agentes quimioterapéuticos.

65

En terapia de combinación, los compuestos de la presente invención se pueden administrar antes de, junto con o después de la administración del otro agente antineoplásico a un sujeto que lo necesite.

5 Los compuestos de la presente invención y el otro agente antineoplásico pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. Una combinación sinérgica de los presentes compuestos y otro agente antineoplásico podrían permitir el uso de dosis menores de uno o ambos de estos agentes y/o dosificaciones menos frecuentes de uno o ambos de los presentes compuestos y otros agentes antineoplásicos y/o administrar los agentes menos frecuentemente puede reducir cualquier toxicidad asociada a la administración de los agentes a un sujeto sin reducir la eficacia de los agentes en el tratamiento del cáncer. Además, un efecto sinérgico podría producir una mejora de la eficacia de estos agentes en el tratamiento del cáncer y/o la reducción de cualquier efecto secundario adverso o no deseado asociado al uso de cualquier agente por sí solo.

15 Se pueden encontrar ejemplos de agentes antineoplásicos o agentes quimioterapéuticos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención en *Cancer Principles and Practice of Oncology* de V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª Edición (2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer en cuestión. Dichos agentes antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, las siguientes: inhibidores de HDAC, moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la señalización de la proliferación y la supervivencia celular, agentes inductores de apoptosis y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se administran junto con radioterapia.

25 Los ejemplos de "inhibidores de HDAC" incluyen ácido suberoilánilida-hidroxiámico (SAHA), LAQ824, LBH589, PXDIOI, MS275, FK228, ácido valproico, ácido butírico y CI-994.

30 "Moduladores de los receptores de estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de los moduladores de los receptores de estrógenos incluyen, pero sin limitación, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY1 17081, toremifeno, fulvestrant y SH646.

35 "Moduladores de los receptores de andrógenos" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de los receptores de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona, MDV3100.

40 "Moduladores de los receptores retinoides" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de dichos moduladores de los receptores retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, CC-difluorometilornitina, ILX23-7553.

45 "Agentes citotóxicos/citostáticos" se refiere a compuestos que producen la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente el funcionamiento de la célula o inhiben o interfieren la mitosis celular, incluyendo agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, agentes inhibidores de los microtúbulos/estabilizadores de los microtúbulos, inhibidores de las quinesinas mitóticas, inhibidores de las quinasas de la progresión mitótica, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores del proteasoma e inhibidores de la ubiquitina ligasa.

50 Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitación, ciclofosfamida, clorambucil-carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), busulfano, treosulfano, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, aroplatino, oxaliplatino, temozolomida, metil-metanosulfonato, procarbazona, dacarbazina, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, *cis*-aminadiclono(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bis- μ -(hexano-1,6-diamina)- μ -[diamina-platino(II)] tetracloruro de bis[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinespermina, trióxido de arsénico, 1-(1,1-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, doxorrubicina, epirubicina, pirarrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN 10755 y 4-demetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032). Otros ejemplos incluyen inhibidores de quinasa Raf (tales como Bay43-9006) e inhibidores de mTOR (tales como CCI-779 de Wyeth y Ariad AP23573). Otros ejemplos son inhibidores de PBK (por ejemplo LY294002). En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con agentes de alquilación.

65 Los ejemplos de agentes de alquilación incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas: ciclofosfamida,

ifosfamida, trofosfamida y clorambucilo; nitrosoureas: carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU); alquilsulfonatos: busulfano y treosulfano; triazenos: dacarbazina, procarbazina y temozolomida; complejos que contienen platino: cisplatino, carboplatino, aroplatino y oxaliplatino.

5 Los ejemplos de agentes antimicóticos incluyen: alocolchicina, halicondrina B, colchicina, derivado de colchicina, dolestatina 10, maitansina, rizoxina, tiocolchicina y tritil-cisteína. Un ejemplo de un compuesto activable por hipoxia es tirapazamina.

10 Los ejemplos de inhibidores del proteasoma incluyen, pero sin limitación, lactacistina, bortezomib, epoxomicina y aldehídos peptídicos, tales como MG 132, MG 115 y PSI.

15 Los ejemplos de agentes inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetonato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, TDX258, las epotilonas (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 6.284.781 y 6.288.237) y el documento BMS 188797. Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa son topotecán, haptamina, irinotecán, rubitecán, exatecán, gimetecán, difiomotecán, silil-camptotecinas, 9-aminocamptotecina, camptotecina, crisnatol, mitomicina C, lurtotecán, BNP1350, BNPII 100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, asulacrina y dimesna; inhibidores de la topoisomerasa I no camptotecina tales como indolocarbazoles; e inhibidores de la topoisomerasa I y II duales tales como benzofenazinas, XR20 115761, MLN 576 y benzopiridoindoles.

20 En una realización, los inhibidores de las quinasas mitóticas incluyen, pero sin limitación, inhibidores de KSP, inhibidores de MKLPI, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif14, inhibidores de Mfosfl e inhibidores de Rab6-KIFL.

30 Los "inhibidores de las quinasas de la progresión mitótica" incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de quinasas tipo Polo (PLK) (en particular inhibidores de PLK-I), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1.

35 Los "agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido, tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, y antimetabolitos tales como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fiudarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina de sodio hidratada, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-dexocitidina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa y 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona.

40 Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales incluyen los agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a una célula cancerosa específica o a un anticuerpo monoclonal específico de una célula diana. Los ejemplos incluyen Bexxar.

45 "Inhibidores de la HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, lovastatina, simvastatina, pravastatina, faivastatina y atorvastatina. La expresión inhibidor de HMG-CoA reductasa como se usa en el presente documento incluye todas las formas de lactona y ácido abierto farmacéuticamente aceptables (es decir, cuando el anillo de lactona se abre para formar el ácido libre), así como formas de sal y éster de compuestos que tienen actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, el uso de dichas formas de sales, ésteres, ácidos abiertos y lactonas se incluyen en el alcance de la presente invención.

50 "Inhibidor de la prenil-proteína transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de enzimas prenil-proteínas transferasas, incluyendo farnesil-proteína transferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteína transferasa de tipo I (GGPTasa-I) y geranilgeranil-proteína transferasa de tipo II (GGPTasa-II, denominada también Rab GGPTasa).

55 "Inhibidores de la angiogénesis" se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero sin limitación, inhibidores de tirosina quinasa, tales como inhibidores de los receptores de tirosina quinasa Fit-I (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de factores de crecimiento derivados epidérmicos, derivados de fibroblastos o derivados de plaquetas, inhibidores de la MMP (metaloproteasa de la matriz), bloqueadores de la integrina, interferón- α , interleucina-12, polisulfato de pentosán, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como aspirina e ibuprofeno, así como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 tales como celecoxib y rofecoxib (PNAS (1992) 89:7384; J Mol. Endocrinol. (1996) 16:107; Jpn. J. Pharmacol. (1997) 75:105; Cancer Res (1991) 57:1625; Cell (1998) 93:705; Intl. J. Mol. Med. (1998) 2:715; J Biol. Chem. (1999) 274:9116, antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de la angiotensina II (véase J. Lab. Clin. Med. (1985) 105:141--145) y anticuerpos contra VEGF (véase

Nature Biotechnology (1999) 17:963-968; Kim et al (1993) Nature 362:841-844; el documento WO 00/44777; y el documento WO 00/61186).

5 "Agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular" se refiere a compuestos que inhiben las proteínas quinasas que transducen las señales de los puntos de control del ciclo celular, sensibilizando por tanto la célula cancerosa a los agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen inhibidores de las quinasas ATR, ATM, Chk1 y Chk2 e inhibidores de cdk y cdc quinasas, y se ilustran específicamente por flavopiridol, CYC202 (Cyclacel), LY2606368 y BMS-387032.

10 "Inhibidores de la vía de señalización de proliferación y supervivencia celular" se refiere a agentes farmacéuticos que inhiben los receptores de superficie celular y las cascadas de transducción de señal cadena abajo de esos receptores de superficie. Dichos agentes incluyen inhibidores de EGFR o HER2 (por ejemplo, gefitinib, erlotinib, lapatinib y trastuzumab), inhibidores de IGFR, inhibidores de los receptores de citocinas, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K, inhibidores de serina/treonina quinasas, inhibidores de la quinasa Raf (por ejemplo, PLX-4032 y PLX-4720), inhibidores de MEK (por ejemplo, AZD6244, CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo, Everolimus y Ariad AP23573). Dichos agentes incluyen compuestos inhibidores de moléculas pequeñas y antagonistas de anticuerpos.

Los "agentes inductores de apoptosis" incluyen activadores de miembros de la familia del receptor de TNF (incluyendo los receptores de TRAIL).

20 En una realización, los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, son útiles para tratar el cáncer en combinación con uno o más, particularmente uno, dos o tres agentes seleccionados entre temozolomida, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, irinotecán y topotecán.

25 Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para tratar el cáncer en combinación con uno cualquiera o más de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleukina (Prokine®); aldesleukina (Proleukin®); alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfano intravenoso (Busulfex®); busulfano oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytosan Injection®); ciclofosfamida (Cytosan Tablet®); citarabina (Cytosan-U®); citarabina liposómica (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); darbepoetina alfa (Aranesp®); daunorrubicina liposómica (DanuoXome®); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine®); denileukina difitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposómica (Doxil®); propionato de dromostanolona (Dromostanolone®); propionato de dromostanolona (Masterone injection®); solución B de Elliott (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Acrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxiurea (Hydrea®); ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarrubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, LPAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsalen (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); nofetumomab (Verluma®); oprelvequina (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a la proteína paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine®)); pegaspargasa (Oncaspar®); pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disodio (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfímero de sodio (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); rasburicasa (Elitek®); rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); tositumomab (Bexxar®); tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); vorinostat (Zolinza®); zoledronato (Zometa®); nilotinib (Tasigna®) y dasatinib (Sprycel®).

Se describe también en el presente documento el uso de los compuestos detallados en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, en combinación con agentes antivirales (tales como análogos de nucleósidos, incluido ganciclovir, para el tratamiento del cáncer).

5 Se describe también en el presente documento el uso de los compuestos detallados en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, en combinación con terapia génica para el tratamiento del cáncer. Para una visión de conjunto de las estrategias genéticas para tratar el cáncer, véase Hall et al. (Am J Hum Genet (1997) 61: 785-789) y Kufe et al (Cancer Medicine, 5ª Ed, pág. 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Se puede usar la terapia génica para administrar cualquier gen supresor tumoral. Los ejemplos de
10 dichos genes incluyen, pero sin limitación, p53, que se puede administrar mediante transferencia de genes mediada por virus recombinantes, un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice", Gene Therapy, agosto de 1998, 5(8): 1105-13), y el interferón gamma (J. Immunol. (2000) 164:217-222).

15 Los compuestos de la presente invención, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de la resistencia a múltiples fármacos (MDR) inherente, en particular, MDR asociada a altos niveles de expresión de proteínas transportadoras. Dichos inhibidores de MDR incluyen inhibidores de la glucoproteína-p (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853, verapamilo y PSC833 (valsopodar).
20

Un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, se puede usar junto con agentes antieméticos para tratar las náuseas o la emesis, incluyendo la emesis aguda, retardada, de fase tardía y anticipada, que puede ser el resultado del uso de un compuesto de la presente invención, solo o con radioterapia. Para la prevención o tratamiento de la emesis, se puede usar un compuesto de la
25 presente invención junto con otros agentes antieméticos, especialmente, antagonistas de los receptores de la neuroquinina-1, antagonistas de los receptores de 5HT3, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron y zatisetrón, agonistas de los receptores de GABA B, tales como baclofeno, un corticoesteroide, tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo, proclorperazina, flufenazina, tiordazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En una
30 realización, un agente antiemético seleccionado entre un antagonista del receptor de la neuroquinina 1, un antagonista del receptor de 5HT3 y un corticoesteroide se administra para el tratamiento o la prevención de la emesis que pueda dar como resultado tras la administración de los presentes compuestos.

Un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, también puede administrarse con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Dicho agente de
35 tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador continuo del receptor de la eritropoyesis (tal como epoetina alfa).

Un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, también puede administrarse con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Dicho agente de
40 tratamiento de la neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y la función de los neutrófilos tales como el factor estimulante de las colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

Un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, también se puede administrar con un fármaco potenciador inmunológico, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.
45

Un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer, incluyendo el cáncer de huesos, en combinación Xgeva™ (denosumab) o con bisfosfonatos (entendiéndose que incluye los bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero sin limitación: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato, incluyendo
50 cualquiera y todas las sales farmacéuticamente aceptables, derivados, hidratos y las mezclas de los mismos.

Se describe también en el presente documento el uso de los compuestos detallados en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, en combinación con radiación ionizante y/o en combinación con un segundo compuesto seleccionado entre: inhibidores de HDAC, un
60 moduladores de los receptores de estrógenos, un modulador de los receptores de andrógenos, modulador de receptores de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR-γ, un agonista de PPAR-δ, un agente antivírico, un inhibidor de la resistencia a múltiples fármacos inherente, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador
65 inmunológico, un inhibidor de la señalización de proliferación y supervivencia celular, un agente que interfiere con un punto de control de ciclo celular, un agente inductor de la apoptosis y un bisfosfonato.

En el presente documento también se describe un método de tratar cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto detallado en el presente documento, tal como un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o cualquier variación de las mismas, en combinación con radioterapia y/o en combinación con un compuesto seleccionado entre: inhibidores de HDAC, un moduladores de los receptores de estrógenos, un modulador de los receptores de andrógenos, modulador de receptores de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un agente antivírico, un inhibidor de la resistencia a múltiples fármacos inherente, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la señalización de proliferación y supervivencia celular, un agente que interfiere con un punto de control de ciclo celular, un agente inductor de la apoptosis y un bisfosfonato.

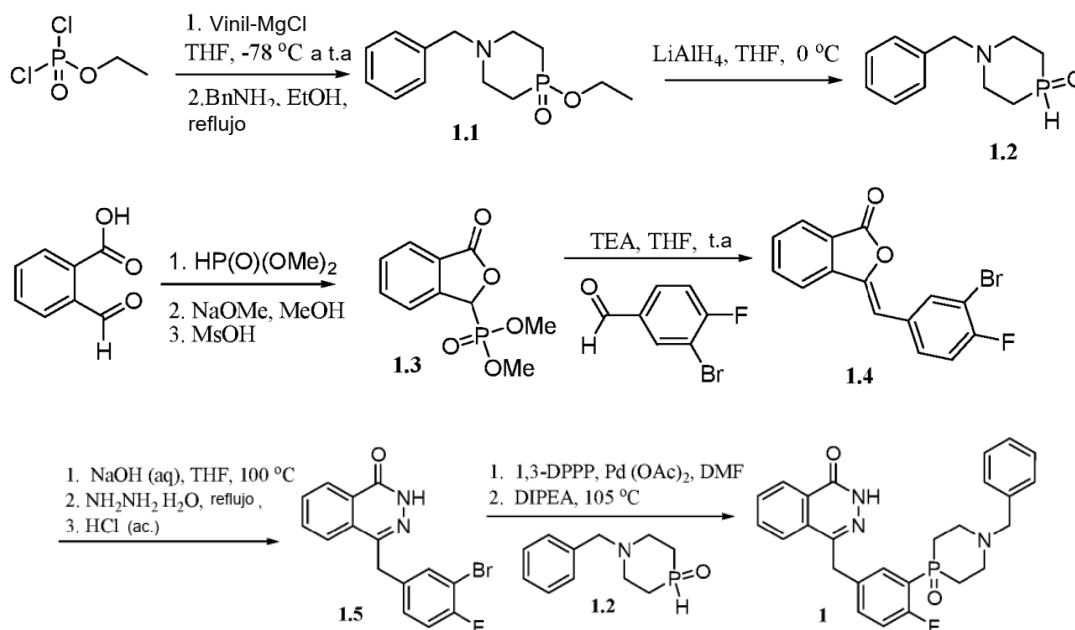
Ejemplos

La presente invención se comprenderá además haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración.

Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los siguientes ejemplos son: AcCl (cloruro de acetilo); Cbz-Cl (bencilcloroformiato); DCM (diclorometano); DIPEA (diisopropiletilamina); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); eq. (equivalente); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); tamices mol. (tamices moleculares); HATU [(hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-il)-tetrametiluronio]; MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); MS (espectrometría de masas); MW (microondas); NBS (*N*-bromosuccinimida); RMN (resonancia magnética nuclear); iPrOH (isopropanol); TA (temperatura ambiente); ac. sat. (solución acuosa saturada); SiO₂ (gel de silicio); y THF (tetrahidrofurano). *t*-BuOH (*tert*-butanol); TLC (cromatografía en capa fina) y TFA (ácido trifluoroacético).

Ejemplo 1

4-(3-(1-bencil-4-óxido-1,4-azafosfinano-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona



Etapa 1.1: Síntesis de 4-óxido de 1-bencil-4-etoxi-1,4-azafosfinano (1.1):

El compuesto 1.1 se preparó a partir de divinilfosfinato de etilo (Maier, L. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 275), y seguido de acoplamiento con bencil amina en etanol a refluxo (Dunne *et al.* *J. Org. Chem.*, 2005, *70*, 10803-10809), como se describe en la literatura.

Etapa 1.2: Síntesis de 4-óxido de 1-bencil-1,4-azafosfinano (1.2):

Se añadió gota a gota una solución 2 M de hidruro de litio y aluminio en THF (3,16 ml, 6,32 mmol) a una solución en agitación de 1,1 (2,00 g, 7,90 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C durante el transcurso de 5 min. Después de agitar durante 45 min a 0 °C, Se añadió gota a gota muy lentamente H₂O (300 μ l), seguido de NaOH al 15 % (300 μ l), luego H₂O

(900 µl). La suspensión resultante se agitó durante 1 h a t.a., se filtró, la torta se lavó con THF (200 ml) y los filtrados se concentraron para dar un semisólido bruto. La cromatografía en columna usando MeOH/DCM al 0-30 % (gradiente) proporcionó el producto 7 en forma de un aceite amarillo (1,20 g, 72,6 %).

5 Etapa 1.3: Síntesis de 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilfosfonato de dimetilo (1.3)

Se añadió gota a gota fosfito de dimetilo (100 g, 0,909 mol) a 0 °C en nitrógeno a una solución agitada de metóxido de sodio (0,909 mol) en metanol (800 ml). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otros 5 minutos y se añadió 2-carboxibenzaldehído (95,5 g, 0,64 mol) en 5 porciones durante 0,5 h. La mezcla agitada se dejó calentar a temperatura ambiente, después se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, la reacción se enfrió en hielo y se añadió en porciones ácido metanosulfónico (96 g, 1,0 mol), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre DCM (1,8 l) y agua (0,45 l) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 450 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró al vacío, el residuo se trituró con éter (150 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter (30 ml) y se secó al vacío para dar **1.3** (140 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,65 (d, 3H), 3,85 (d, 3H), 6,4 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85-8,05 (m, 2H); LCMS, m/z (M+H): 243.

Etapa 1.4: Síntesis de 3-(3-bromo-4-fluorobenciliden)isobenzofuran-1 (3H)-ona (1.4):

Se añadió gota a gota TEA (2,11 ml, 15,17 mmol) a una solución en agitación de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (3,08 g, 15,17 mmol) y el compuesto **1.3** (3,67 g, 15,17 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante la noche, se concentró y el residuo se suspendió en H₂O (300 ml) durante 1 h, se filtró, se lavó con H₂O (2 x 150 ml), hexano (2 x 100 ml), éter (2 x 150 ml) y se secó para dar **1.4** como un polvo de color blanco (3,80 g, 78,5 %).

25

Etapa 1.5: Síntesis de 4-(3-bromo-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (1.5):

Se añadió NaOH acuoso (13 N, 4,25 ml) a una suspensión de **1.4** (3,80 g, 11,91 mmol) en H₂O (60 ml) a t.a. La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h, se enfrió a 70 °C, se añadió hidrazina monohidrato (8,11 ml, 116,70 mmol) lentamente y se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se acidificó a pH ~ 4 con HCl conc., se filtró, se lavó con H₂O (2 x 150 ml), se sonicó en éter (200 ml), se filtró, se lavó con éter (100 ml) y se secó para producir **1.5** como un polvo blanco (3,17 g, 79,9 %).

30

Etapa 1.6: Síntesis de 4-(3-(1-bencil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (1):

35

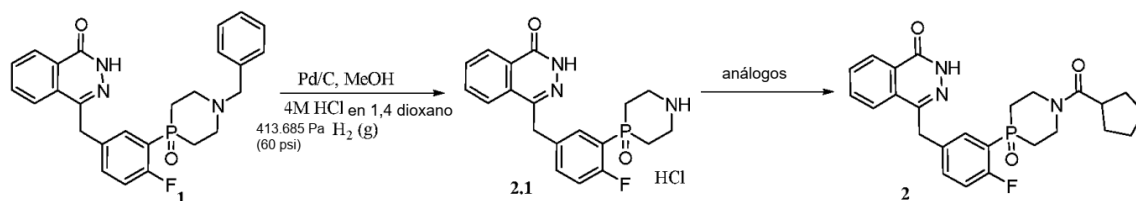
Se agitaron acetato de paladio (II) (386 mg, 1,72 mmol) y 1,3-bis (difenilfosfino) propano (710 mg, 1,72 mmol) en DMF (30 ml) durante 15 min. Una solución de **10** (3,82 g, 11,47 mmol), **7** (2,40 g, 11,47 mmol) y DIPEA (10 ml, 57,36 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. Después de concentrar, la cromatografía en columna usando 0-10 % (gradiente) de MeOH/DCM dio un semisólido amarillo claro, que se diluyó en DCM (100 ml), se lavó con H₂O (2 x 100 ml), la capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml), la capa orgánica combinada se lavó luego con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró, se sonicó en éter y se filtró para producir **1** en forma de un sólido amarillo claro (3,27 g, 61,8 %). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,24 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,94 (m, 8H), 2,42 (m, 2H), 2,07 (t, 2H). MS (ESI) m/z = 462,2 (MH⁺).

40

45

Ejemplo 2

4-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona



Etapa 2.1: Síntesis de clorhidrato de 4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona (2.1)

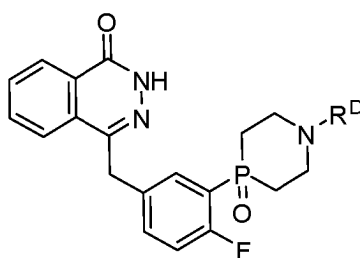
Una mezcla del compuesto **1** (1,00 g, 2,17 mmol), HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y Pd (OH)₂/C (20 % en peso húmedo, 1 g) en MeOH (30 ml) a 413.685 Pa (60 psi) de H₂, (donde 1 psi = 6894,76 Pa) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH caliente (100 ml) y los filtrados combinados se concentraron y liofilizaron para dar **2.1** como una sal de hidrocloreuro de color rosa pálido (800 mg, 90,5 %). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,40 (m, 3H), 2,09 (m, 2H). LCMS (ESI⁺) m/z = 372,1 (M+H).

55

Etapa 2.2: Síntesis de 4-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il) -4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (**2**)

- 5 Se añadió cloruro de ciclopentanocarbonilo (16 μ l, 0,13 mmol) a una solución de **2.1** (43,9 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (28 μ l, 0,16 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El residuo concentrado se sometió a TLC prep. usando MeOH al 10 %/DCM y se liofilizó para dar **2** como un polvo blanco (38 mg, 75,5 %). RMN ^1H (CD $_3$ OD, 300 MHz) δ 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,76 (m, 8H). LCMS (ESI $^+$) m/z = 468,2 (M+H).

Ejemplos 3-10



15

N.º de Ejemplo	R ^D	Nombre químico	RMN ^1H (300 MHz) (disolvente) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
3		4-(3-(1-(ciclopropanocarbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il) -4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	(DMSO-d6) 12,58 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 2,08 (m, 6H), 0,74 (m, 4H).	441
4		4-(3-(1-(ciclobutanocarbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il) -4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	(DMSO-d6) 12,58 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,64 (m, 3H), 2,08 (m, 8H), 1,74 (m, 2H).	455
5		4-(3-(1-(3,3-dimetilbutanoil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il) -4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	(DMSO-d6) 12,58 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,00 (s, 9H).	471
6		4-(3-(1-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il) -4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	CD $_3$ OD) 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,66 (m, 8H), 2,40 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,19 (t, 1H).	506
7		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(tetrahidrofuran-2-carbonil) -1,4-azafosfinan-4-il)benzil)ftalazin-1(2H)-ona	(DMSO-d6) 12,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,23 (m, 3H), 2,00 (m, 3H), 1,75 (m, 5H).	471

(continuación)

N.º de Ejemplo	R ^D	Nombre químico	RMN ¹ H (300 MHz) (disolvente) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
8		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-pivaloil-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	(CDCl ₃) 10,22 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).	457
9		4-óxido de 4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-N,N-dimetil-1,4-azafosfinan-1-carboxamida	(CDCl ₃) 10,14 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,03 (m, 2H).	443
10		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) 12,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 4H).	469

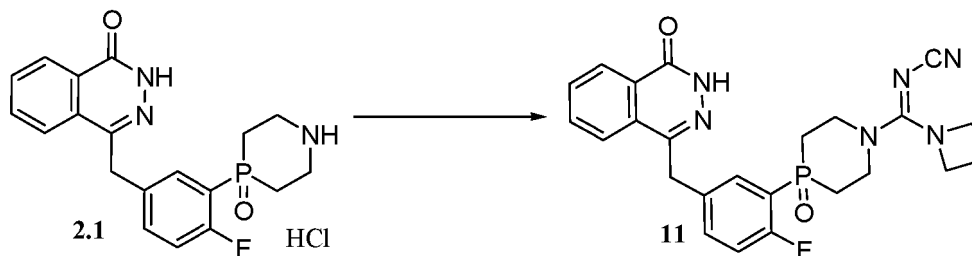
Los compuestos de los Ejemplos 3-10 se prepararon usando los materiales de partida y los reactivos apropiados de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 2.

5

Ejemplo 11

(E/Z)-N-(azetidín-1-il(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil)en)cianamida

10



Síntesis de (E/Z)-N-(azetidín-1-il(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil)en)cianamida (**11**):

15

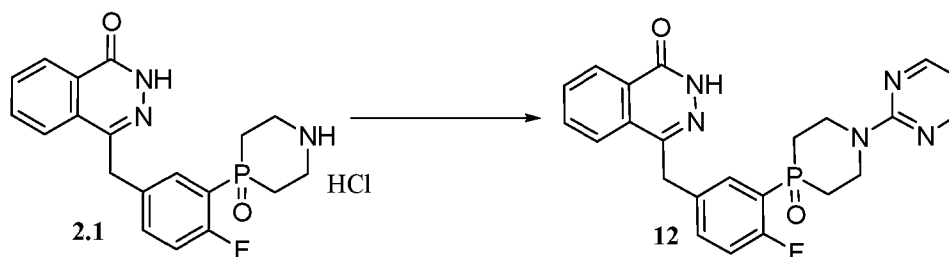
Se mezclaron N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo (132 mg, 0,90 mmol), DIPEA (157 µl, 0,90 mmol) y **2.1** (85 mg, 0,18 mmol) en isopropanol (2 ml) y se agitaron a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a t.a., se añadieron clorhidrato de azetidina (169 mg, 1,80 mmol) y DIPEA (157 µl, 0,90 mmol), y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. El residuo concentrado se sometió a TLC prep. usando MeOH al 10 %/DCM y se liofilizó para dar **11** como un polvo blanco (40 mg, 46,3 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,55 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,20 (m, 8H). LCMS (ESI⁺) m/z = 479,0 (M+H).

20

25

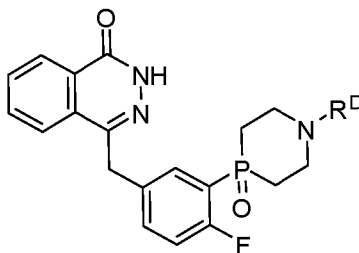
Ejemplo 12

4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona

5 Síntesis de 4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona (**12**):

Una mezcla de **2.1** (50 mg, 0,12 mmol), DIPEA (107 μ l, 0,61 mmol) y 2-cloropirimidina (70 mg, 0,61 mmol) en isopropanol (1 ml) a 100 °C durante la noche, se concentró y TLC prep. usando MeOH al 10 %/DCM y se liofilizó para producir **3a** como un polvo blanco (30 mg, 54,4 %). RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,38 (m, 3H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 4,73 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,05 (t, 2H). LCMS (ESI $^+$) m/z = 451,2 (M+H).

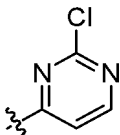
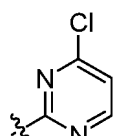
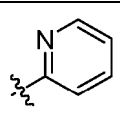
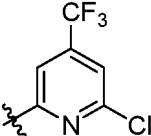
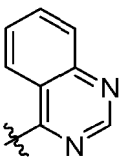
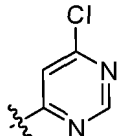
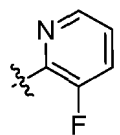
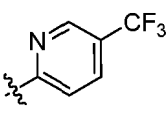
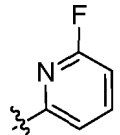
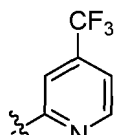
Ejemplos 13-37



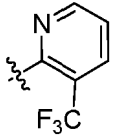
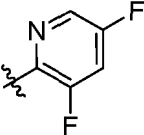
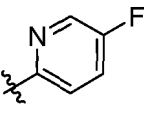
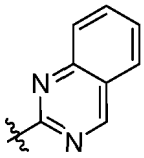
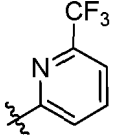
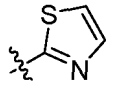
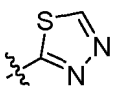
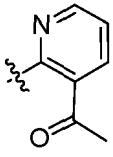
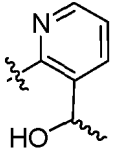
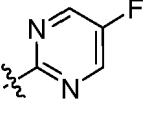
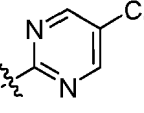
15

N.º de Ejemplo	R ^D	Nombre químico	RMN ^1H (300 MHz) (disolvente) δ ppm	LCMS m/z
13		4-(3-(1-(6-cloropiridazin-3-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	(CDCl_3) 9,96 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,12 (m, 2H).	484
14		6-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)nicotinonitrilo	(CDCl_3) 10,23 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,11 (m, 2H).	474,0
15		4-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)benzonitrilo	(DMSO-d_6) 8,38 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,90 (m, 7H), 7,65 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).	473,0
16		2-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)nicotinonitrilo	(DMSO-d_6) 12,57 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,16 (m, 2H).	474,0

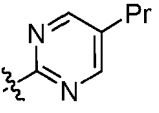
(continuación)

N.º de Ejemplo	R ^D	Nombre químico	RMN ¹ H (300 MHz) (disolvente) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
17		4-(3-(1-(2-cloropirimidin-4-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona		484,0
18		4-(3-(1-(4-cloropirimidin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona		484,0
19		4-(4-fluoro)3-(4-óxido-1-(piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona		449,0
20		4-(3-(1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona		551,9
21		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(quinazolin-4-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona		500,0
22		4-(3-(1-(6-cloropirimidin-4-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona		484,0
23		4-(4-fluoro-3-(1-(3-fluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona		467,0
24		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona		517,0
25		4-(4-fluoro-3-(1-(6-fluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona		467,0
26		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona		517,0

(continuación)

N.º de Ejemplo	R ^D	Nombre químico	RMN ¹ H (300 MHz) (disolvente) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
27		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		517,0
28		4-(4-fluoro-3-(1-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		485
29		4-(4-fluoro-3-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		467,0
30		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(quinazolin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		500,0
31		4-(4-fluoro-3-(1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		517,0
32		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(thiazol-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		455,0
33		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(thiadiazol-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		456,0
34		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(3-(acetil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		491,2
35		(±)-4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		493,1
35		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(fluoro)pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		468,1
36		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(cloro)pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		484,1

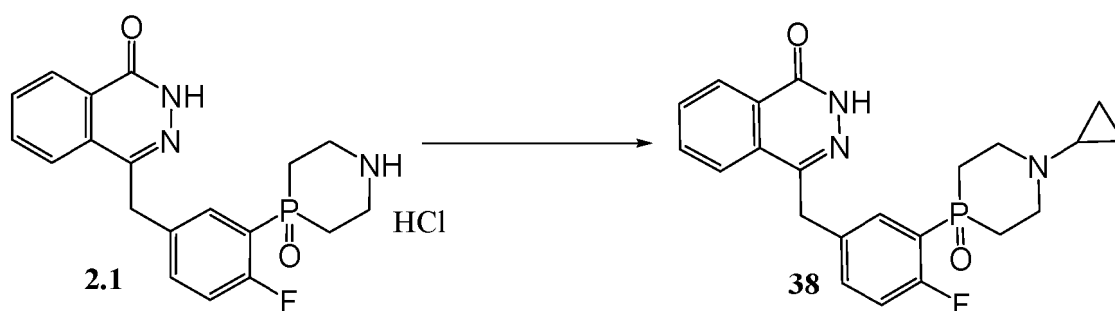
(continuación)

N.º de Ejemplo	R ^D	Nombre químico	RMN ¹ H (300 MHz) (disolvente) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
37		4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(n-propil)pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		492,2

Los compuestos de los ejemplos 13-37 se prepararon usando los materiales de partida y los reactivos apropiados siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 12.

5 Ejemplo 38

4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona



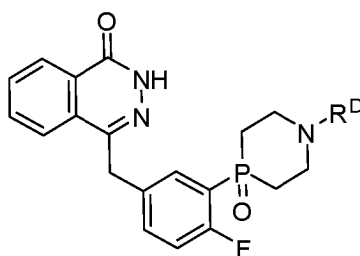
10

Síntesis de 4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona (38):

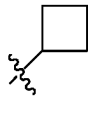
Se añadió ácido acético (56 µl, 0,98 mmol) a una solución del compuesto **2.1** (100 mg, 0,25 mmol) y [(1-etoxi-1-ciclopropil)oxi]trimetilsilano (74 µl, 0,37 mmol) en MeOH (6 ml) y se agitó a t.a. durante 5 min. Se añadió NaBH₃CN (25 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h, se concentró, se diluyó en EtOAc (30 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se aplicó prep-TLC usando 10 % de MeOH/DCM y se liofilizó para proporcionar 38 en forma de un polvo de color blanco (60 mg, 59,5 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,24 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,17 (m, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,93 (m, 6H), 0,55 (d, 2H). LCMS (ESI⁺) m/z = 412,2 (M+H).

15

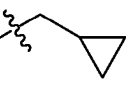
20

Ejemplos 39-48

25

N.º de Ejemplo	R ^D	Nombre químico	RMN ¹ H (300 MHz) (disolvente) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
39		4-(3-(1-ciclobutil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona	(CDCl ₃) 9,85 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,96 (m, 6H), 1,72 (m, 2H).	426,2

(continuación)

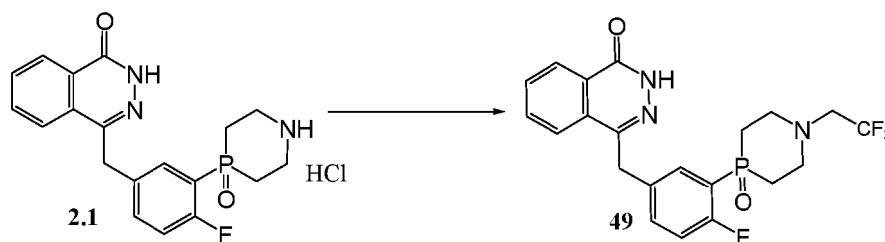
N.º de Ejemplo	R ^D	Nombre químico	RMN ¹ H (300 MHz) (disolvente) δ ppm	LCMS m/z (M+H)
40	Me	4-(4-fluoro-3-(1-metil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		386,0
41	Et	4-(3-(1-etil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona		400,1
42	CHMe ₂	4-(4-fluoro-3-(1-isopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		414,2
43		4-(3-(1-(ciclopropilmetil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona		426,2
44	CH ₂ CHMe ₂	4-(4-fluoro-3-(1-isobutil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		427,2
45	n-Pr	4-(4-fluoro-3-(4-óxido-4-propil-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		414,2
46	CH ₂ Bu ^t	4-(4-fluoro-3-(1-neopentil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		
47	CH ₂ CHEt ₂	4-(4-fluoro-3-(1-neopentil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		
48	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	4-(4-fluoro-3-(1-isopentil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona		

Los compuestos de los Ejemplos 39-48 se prepararon usando los materiales de partida y reactivos apropiados siguiendo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 38.

5

Ejemplo 49

4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona



10

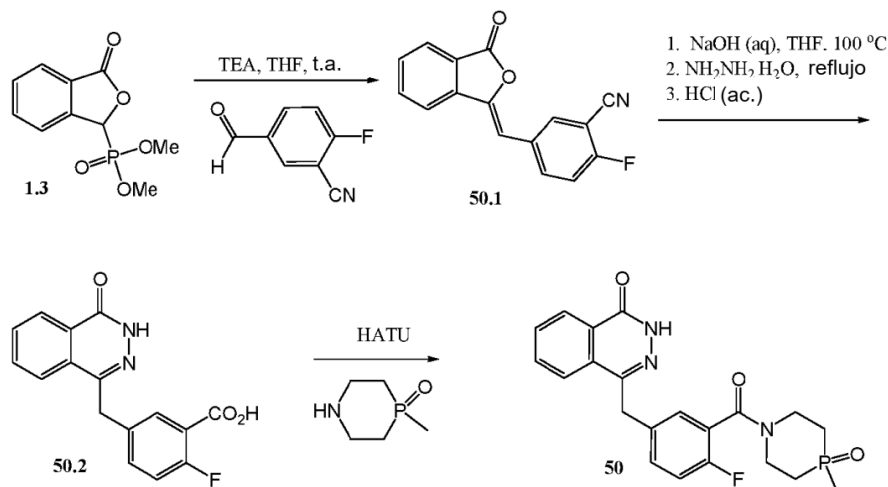
Síntesis de 4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-azafosfinan-4-il)encil)ftalazin-1(2H)-ona (**49**):

Se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (360 µl, 5,00 mmol) a una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (839 µl, 5,00 mmol) en tolueno (3 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 h a t.a. Se añadió **1.2** (50 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (107 µl, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche, se concentró y prep-TLC usando MeOH al 10 %/DCM y se liofilizó para producir **49** como un polvo de color marrón claro. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,35 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,01 (m, 4H). MS (ESI⁺) m/z = 454,2 (M+H).

20

Ejemplo 50

4-[[4-fluoro-3-(4-metil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona

5 Etapa 50.1: Síntesis de 3-(3-ciano-4-fluorobenciliden)isobenzofuran-1 (3H)-ona (**50.1**):

10 A una mezcla de **1.3** (2,42 g, 10,0 mmol) y 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (1,49 g, 10 mmol) en THF (20 ml) se añadió trietilamina (1,11 g, 11 mmol) gota a gota durante 5 min, y la temperatura se mantuvo por debajo de los 15 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 20 °C durante 1 hora y luego se concentró al vacío. El residuo se trituró con agua (20 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (5 ml), éter (10 ml) y hexano (10 ml) y se secó para producir el compuesto **50.1** como una mezcla de isómeros *E* y *Z*. El material se usó sin más purificación.

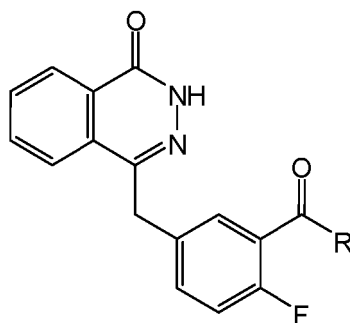
15 Etapa 50.2: Síntesis de ácido 2-fluoro-5-[(4-oxo-3H-ftalazin-1-il)metil]benzoico (**5.2**).

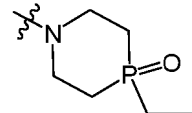
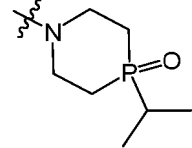
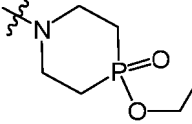
15 Como tal, a una suspensión agitada de **50.1** (~10 mmol) en agua (20 ml) se añadió NaOH acuoso (10 N, 5 ml). Posteriormente, la reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 70 °C y se añadió hidrato de hidrazina (5,0 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl (8 N aproximadamente 80 ml) a pH 4. Después de enfriar de nuevo la reacción a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 ml), éter (3 x 10 ml) y se secó para producir el compuesto **50.2** (2,41 g) como un sólido blanco. MS (ESI⁺) m/z = 299 (M+H).

25 Etapa 50.3: Síntesis de 4-[[4-fluoro-3-(4-metil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil) fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona (**50**)

25 Se añadió HATU (85 mg, 0,22 mmol) a una solución del compuesto **40.2** (59 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (144 µl, 0,83 mmol) en DMF (3 ml). Después de 5 min, se añadió 4-óxido de 4-metil-1,4-azafosfinano (preparación vista en el documento WO2011/002523A1) 39 mg, 0,30 mmol) y se agitó a t.a. durante la noche, se concentró, se diluyó en EtOAc (30 ml), se lavó con H₂O (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y prep-TLC usando MeOH al 15 %/ DCM, seguido de liofilización dio **50** como un polvo blanquecino. MS (ESI⁺) m/z = 414 (M+H).

30 Ejemplos 51-53



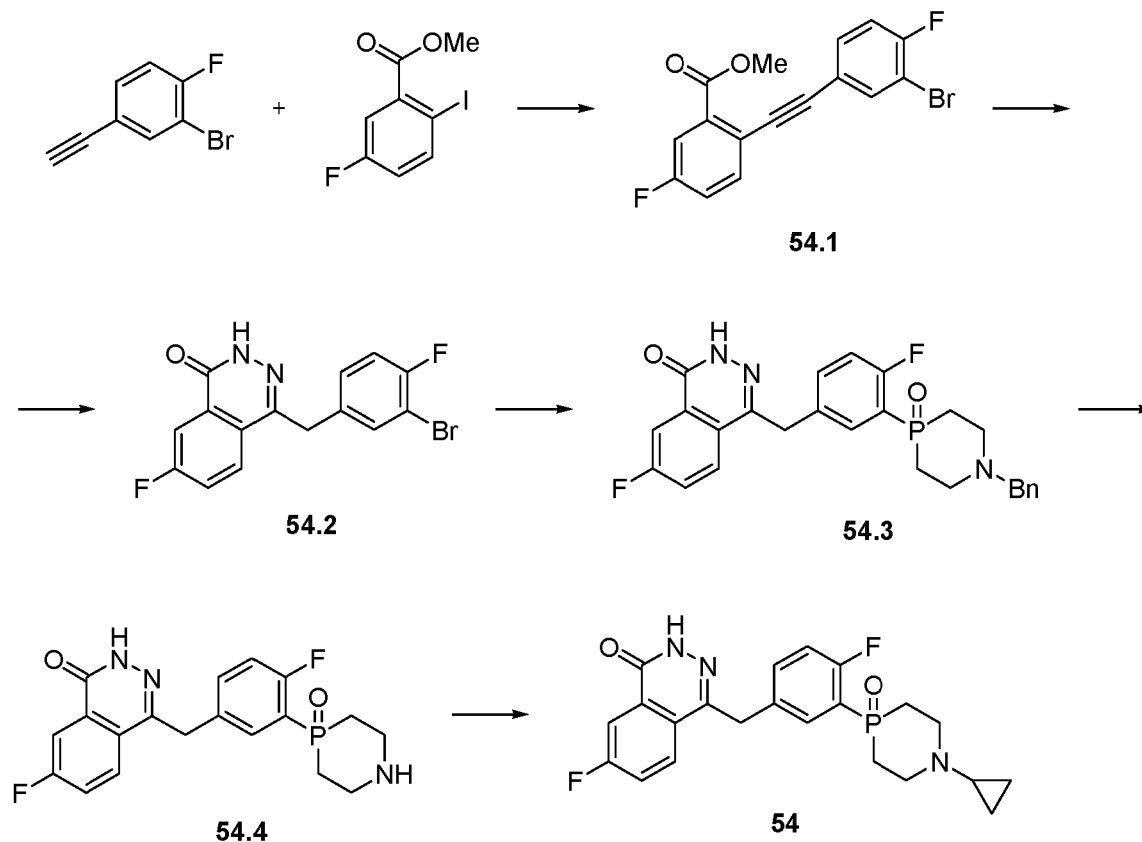
N.º de Ejemplo	grupo "R"	Nombre químico	LCMS m/z (M+H)
51		4-[[4-fluoro-3-(4-etil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona	429
52		4-[[4-fluoro-3-(4-isopropil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona	443
53		4-[[4-fluoro-3-(4-etoxil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona	445

Los compuestos de los Ejemplos 51-53 se prepararon usando los materiales de partida y los reactivos apropiados de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 50. Los derivados de 4-óxido de 1,4-azafosfinano se prepararon usando los mismos procedimientos que se describen en el documento WO2011/002523A1.

5

Ejemplo 54

4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona



10

Etapa 1, 2-(2-(3-bromo-4-fluorofenil)etnil)-5-fluorobenzoato de metilo (**54.1**): A un matraz con 2-bromo-4-etnil-1-fluorobenceno (1,3 g, 6,5 mmol) y 5-fluoro-2-yodobenzoato de metilo (2 g, 7,1 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió trietilamina (2 ml), CuI (200 mg), Pd(dppf)Cl₂ (100 mg) en nitrógeno, La mezcla se calentó a 80 °C durante La noche. Después de enfriarse, el disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado (1,67 g).

15

Etapa 2, 4-(3-bromo-4-fluorobencil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona (**54.2**): Una mezcla de 2-(2-(3-bromo-4-fluorofenil)etnil)-5-fluorobenzoato de metilo (**54.1**, 1,5 g, 4,3 mmol) y 9 mmol de $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 80 % se calentó a reflujo en 10 ml de etanol durante 8 h hasta la completa desaparición del éster. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se filtró. Una mezcla de hidrazida y 1,2 equiv. de KOH se calentó a reflujo en 10 ml de EtOH hasta la desaparición completa de la hidrazida. El producto deseado se purificó con cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado (860 mg).

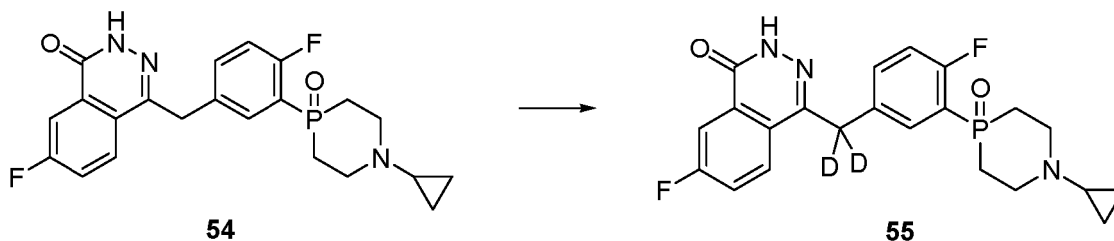
Etapa 3, compuesto (**54.3**): Se agitaron acetato de paladio (II) (386 mg, 1,72 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (710 mg, 1,72 mmol) en DMF (30 ml) durante 15 min. Una solución de óxido de fosfina (3,82 g, 11,47 mmol), **54.2** (2,40 g, 11,47 mmol) y DIPEA (10 ml, 57,36 mmol) en DMF (10 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. Después de concentrar, la cromatografía en columna usando 0-10 % (gradiente) de MeOH/DCM dio un semisólido amarillo claro, que se diluyó en DCM (100 ml), se lavó con H_2O (2 x 100 ml), la capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml), la capa orgánica combinada se lavó luego con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se concentró, se sonicó en éter y se filtró para producir **54.3** en forma de un sólido de color amarillo claro (3,27 g, 61,8 %).

Etapa 4 Compuesto (**54.4**): Una mezcla de **54.3** (1,00 g, 2,17 mmol), HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 % en peso húmedo, 1 g) en MeOH (30 ml) se hidrogenó a 413.685 Pa (60 psi) $\text{H}_2(\text{g})$, (donde 1 psi = 6894,76 Pa) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, la torta se lavó con MeOH caliente (100 ml), los filtrados combinados se concentraron y liofilizaron para dar **54.4** en forma de una sal hidrocioruro de color amarillo claro (800 mg, 90,5 %).

Etapa 5, Síntesis de 4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il) -4-fluorobencil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona (**54**): Se añadió ácido acético (56 μl , 0,98 mmol) a una solución del compuesto **54.4** (100 mg, 0,25 mmol) y [(1-etoxi-1-ciclopropil)oxi]trimetilsilano (74 μl , 0,37 mmol) en MeOH (6 ml) y se agitó a t.a. durante 5 min. Se añadió NaBH_3CN (25 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h, se concentró, se diluyó en EtOAc (30 ml), se lavó con NaHCO_3 sat. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se aplicó prep-TLC usando 10 % de MeOH/DCM y se liofilizó para proporcionar **54** en forma de un polvo de color blanco (60 mg, 59,5 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,31 (d, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 0,47 (m, 4H). LCMS (ESI^+) m/z = 430,0 (M+H).

Ejemplo 55

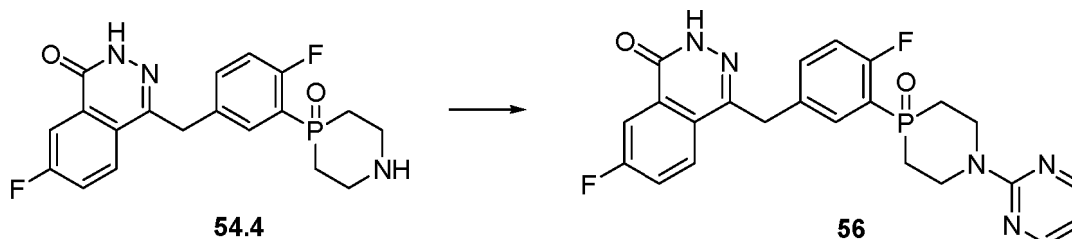
4-[(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorofenil) dideuterometil]-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona



A una solución del compuesto **54** (20 mg) en D_2O : D-DMSO (2 ml, 1:1) se añadió DBU (1 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El producto deseado se extrajo con cloruro de metileno y se secó para dar el producto deseado **52** (18 mg). LCMS (ESI^+) m/z = 432,0 (M+H).

Ejemplo 56

4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona

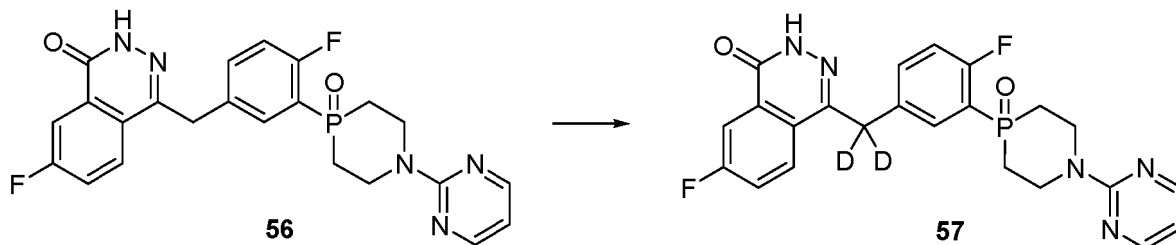


Una mezcla de **54.4** (50 mg, 0,12 mmol), DIPEA (107 μl , 0,61 mmol) y 2-cloropirimidina (70 mg, 0,61 mmol) en isopropanol (1 ml) a 100 °C durante la noche, se concentró y prep-TLC usando MeOH al 10 %/DCM y se liofilizó para producir **56** como un polvo blanco (30 mg, 54,4 %). RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,38 (m, 3H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 4,73 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,05 (t, 2H). LCMS (ESI^+) m/z = 451,2 (M+H).

Ejemplo 57

4-[(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)fenil)dideuterometil]-7-fluorofthalazin-1(2H)-ona

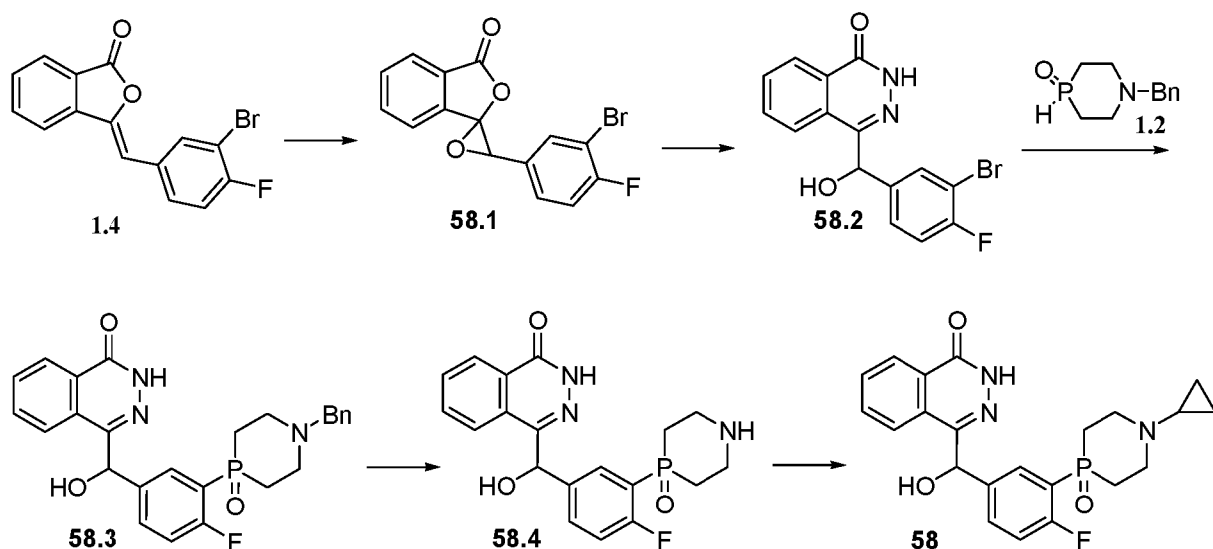
5



Se sigue el procedimiento general descrito en el ejemplo 55 y se obtiene el producto 57 deseado.

10 Ejemplo 58

(±)-4-[(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluoro-1-fenil)(hidroximetil)]ftalazin-1(2H)-ona



15

Etapa 1, síntesis del compuesto **58.1**. A una solución agitada del compuesto **1.4** (1,69 g, 5,0 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron mCPBA (2,88 g, -60 % de pureza, -10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la reacción se diluyó con EtOAc (80 ml) y la mezcla se lavó con 20 ml de cada uno de carbonato de sodio acuoso 1 M, agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró, para dar el producto en bruto de **58.1**, que se usó sin purificación adicional

20

Etapas 2, 3 y 4, síntesis de (±)-4-[(3-(4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluoro-1-fenil)(hidroximetil)]ftalazin-1(2H)-ona (**58.4**). El compuesto del título se sintetizó con los mismos procedimientos que la síntesis del compuesto **2.1** a partir del compuesto **1.4**, utilizando el compuesto **58.1** en lugar del compuesto **1.4**. MS (ESI) m/z = 388 (M+H⁺).

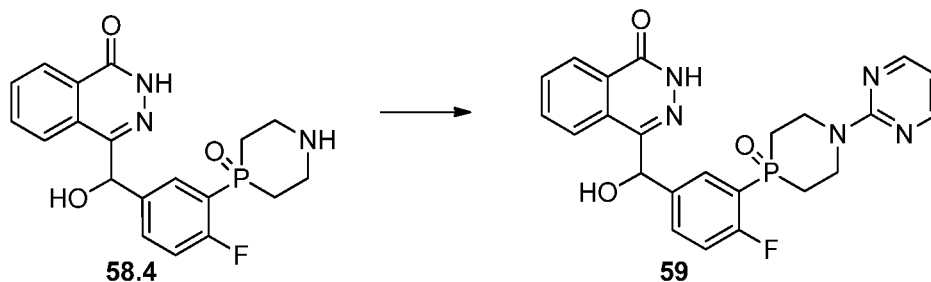
25

Etapa 5, síntesis de (±)-4-[(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluoro-1-fenil)(hidroximetil)]ftalazin-1(2H)-ona (**58**). El compuesto del título se sintetizó con los mismos procedimientos que para la síntesis del ejemplo **38**, utilizando el compuesto **58.4** en lugar del compuesto **2.1**. LCMS (ESI) m/z = 428 (M+H⁺).

30

Ejemplo 59

(±)-4-[[4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il) fenil](hidroximetil)]-7-fluorofthalazin-1(2H)-ona



- 5 El compuesto del título se sintetizó con los mismos procedimientos que para la síntesis del ejemplo 12, utilizando el compuesto **58.4** en lugar del compuesto **2.1**. MS (ESI) m/z = 466 (M+H⁺).

Ejemplo 60**10 Ensayo enzimático de PARP-1**

La inhibición de las actividades enzimáticas de PARP-1 se midió usando un kit de ensayo HT Universal Colorimetric PARP Assay (Trevigen, catálogo n.º 4677-096-K) siguiendo los procedimientos estándar.

- 15 Se añadieron a los pocillos adecuados diluciones en serie de los compuestos de PARP. El compuesto se incubó con la enzima PARP a T.A. durante 10 min y la reacción se inició mediante la adición del cóctel de sustrato de PARP. Cada concentración de compuesto se ensayó en pocillos por triplicado. Después de 15 minutos de reacción, se detuvo la reacción y se añadió Estrep-HRP a cada pocillo y se incubó durante 1 h a T.A. Después de agregar el sustrato colorimétrico TACS-Sapphire™ e incubar en oscuridad durante 15 minutos, la DO₄₅₀ se leyó con un instrumento
- 20 EnVision. Se calcularon los valores de CI₅₀ (la concentración a la que se inhibe el 50 % de la actividad enzimática), que se determinan en un intervalo de concentraciones diferentes, normalmente de 10 μM a 0,1 nM.

Se ensayaron compuestos seleccionados de la presente invención y las actividades (CI₅₀) se resumen en la Tabla 2.

Ejemplo 61**Ensayo celular de PARP**

- 30 La inhibición de la enzima PARP intracelular se determinó mediante un ensayo de inmunohistoquímica (IHC). El ensayo celular mide la formación de poli(ADP)-ribosa catalizada por PARP dentro de las células. La actividad indica que el compuesto puede penetrar en las células intactas para inhibir las enzimas PARP.

Materiales: MAb de ratón anti-PAR (Ab-1) (10H) (Calbiochem, AM-80); Anticuerpo anti-IgG de ratón (molécula completa) -FITC producido en cabra (sigma, F2012); DAPI (sigma, D9542).

- 35 *Procedimientos de ensayo:* Las células C41 (carcinoma cervical humano; n.º ATCC CRL-1594) en placas de 96 pocillos a 8,0E4 células/pocillo y se incubaron a 37 °C durante la noche. Las células se lavaron una vez con PBS calentado a 37 °C y se trataron con compuestos de prueba durante 2 h en placas de 96 pocillos. Las células se lavaron una vez con PBS calentado a 37 °C y se activó la PARP dañando el ADN con H₂O₂ 1,0 mM durante 10 min. Las células se lavaron una vez con PBS enfriado con hielo y se fijaron con metanol/acetona (7:3) a -20 ° durante 10 min. Después de secar, las placas se rehidrataron con PBS y se bloquearon usando leche en polvo desgrasada al 5 % en PBS-Tween (0,05 %) (solución de bloqueo) durante 30 min a temperatura ambiente. Las células se incubaron con anticuerpo anti-PAR 10H (1:100) en solución de bloqueo a temperatura ambiente durante 60 min, seguido de lavado con PBS-Tween20 5 veces e incubación con anticuerpo de cabra anti-ratón acoplado a FITC (1:50) y 1 μg/ml de DAPI
- 40 en solución de bloqueo a temperatura ambiente durante 60 min. Después de lavar con PBS-Tween20 5 veces, el análisis se realizó utilizando un lector de microplacas Vector 3 (PerkinElmer) ajustado a la longitud de onda de excitación (485 nm) y emisión (535 nm) para FITC o la longitud de onda de excitación (364 nm) y emisión (454 nm) para DAPI. La actividad de PARP (señal de FITC) se normalizó con números de células (DAPI). Los valores de CE₅₀ (la concentración a la que se inhibe el 50 % de la actividad de PARP) se calcularon basándose en las actividades de PARP determinadas en un intervalo de concentraciones diferentes.
- 50

Se ensayaron los compuestos seleccionados de la presente invención y las actividades (CE₅₀) se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de inhibición de PARP

N.º de Ejemplo	CI ₅₀ (inhibición de PARP-1) ^a	CE ₅₀ (ensayo celular PARP) ^a
1	+++	ND
2	+	ND
3	+	ND
4	+++	ND
5	+++	ND
6	+++	ND
7	+	ND
8	+++	ND
9	+	ND
10	++	ND
11	+++	ND
12	+++	+++
13	+++	++
14	+++	+++
15	+	ND
16	+++	ND
17	+++	ND
18	+++	++
19	+++	++
20	++	ND
21	+	+
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	ND
25	+++	+++
26	+++	ND
27	++	ND
28	+++	++
29	ND	ND
30	+++	ND
31	++	ND
32	ND	ND
33	ND	ND
34	+++	ND
35	++	ND
35	+++	+++
36	+++	++
37	++	ND
38	+++	+++
39	+++	+++
40	++	ND
41	+++	++
42	+++	ND
43	+++	++
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	ND

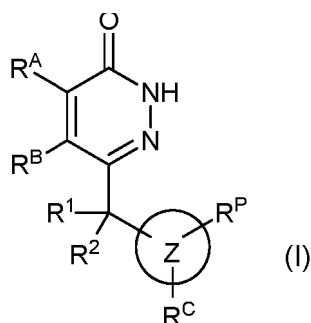
(continuación)

N.º de Ejemplo	CI ₅₀ (inhibición de PARP-1) ^a	CE ₅₀ (ensayo celular PARP) ^a
47	++	ND
48	+++	++
49	+++	ND
50	+++	ND
51	+++	ND
52	+++	ND
53	+++	ND
54	+++	ND
55	+++	ND
56	+++	ND
57	+++	ND
58	+++	ND
59	+++	ND

^a "+++ " indica valores de CI₅₀ o CE₅₀ por debajo de 100 nM; "++" indica valores de CI₅₀ o CE₅₀ entre 100 nM y 1.000 nM; "+" indica valores de CI₅₀ o CE₅₀ entre 1.000 nM y 10.000 nM; y "ND" significa no determinado.

REIVINDICACIONES

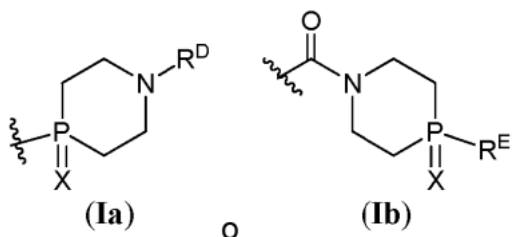
1. Un compuesto de la fórmula (I):



5

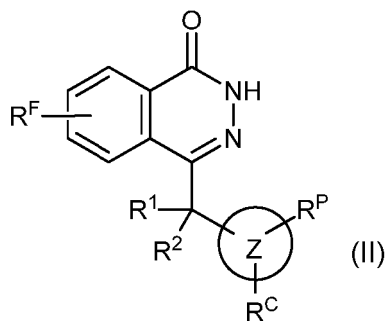
o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables;
en la que:

- 10 R^A y R^B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre S, O y N;
cada R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_1 - C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1 - C_3 sustituido o no sustituido;
- 15 Z es un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituidos con R^C y R^P ;
 R^C es hidrógeno, halo, $-CF_3$, alquilo C_1 - C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1 - C_3 sustituido o no sustituido;
 R^P es un resto de las fórmulas (Ia) o (Ib):



- 20 cada X es independientemente O, S o está ausente;
 R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-SO_2R^3$, $-C(O)R^4$, $-C(=N-CN)NR^8R^9$ o $-C(O)NR^5R^6$;
- 25 R^3 es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
 R^4 es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;
cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- 30 cada R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R^8 y R^9 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;
 R^E es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o $-OR^7$; y
 R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- 35 en donde los sustituyentes en un resto sustituido de la fórmula (I) pueden ser uno, dos, tres o más grupos seleccionados de entre hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, haloalquilo, tio, sulfonilo, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, alcoxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, carbonilamino, heteroarilcarbonilo, heteroaralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, carbamoilo, urea y arilo; en donde
- 40 los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos con alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, amino, alcoxi, heterociclilo, hidroxilo y/o heteroarilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (II):



o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables;
en la que:

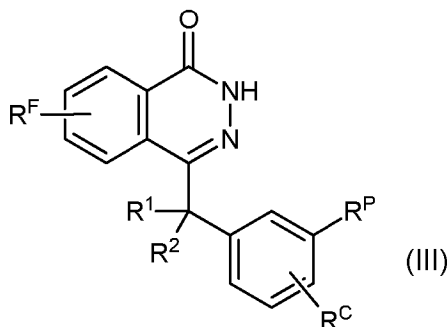
5 R^F es hidrógeno, halo, $-CF_3$, alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido o alcoxi C_1-C_3 sustituido o no sustituido.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^F es hidrógeno o flúor.

10 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Z es un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con R^C y R^P .

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Z es un fenilo sustituido con R^C y R^P .

15 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto es de la fórmula (III):



20 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

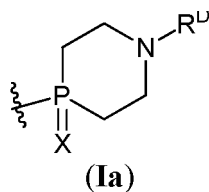
- 25 (i) cada uno de R^1 y R^2 es hidrógeno; o
(ii) uno de R^1 y R^2 es hidrógeno y el otro de R^1 y R^2 es hidroxilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^C es hidrógeno o un grupo halo.

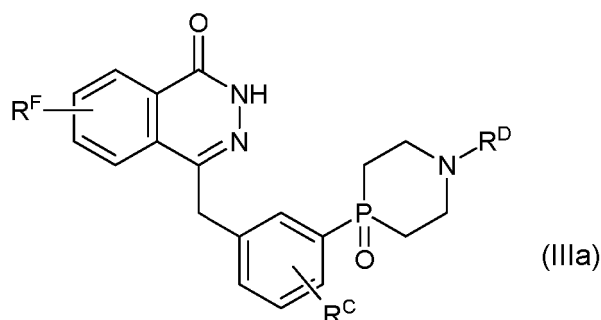
30 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^C es flúor.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^P es de la fórmula (Ia):

35



11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto es de la fórmula: (IIIa):



12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^D se selecciona de entre: hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, isopentilo, trifluoroetilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

14. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

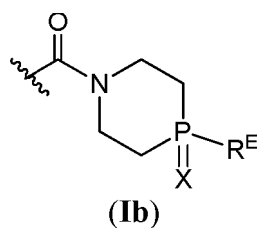
- (i) R^D es fenilo sustituido o no sustituido; o
- (ii) en donde R^D es heteroarilo sustituido o no sustituido.

15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^D es $-C(O)NR^5R^6$, $-SO_2R^3$ o $-C(=N-CN)NR^8R^9$.

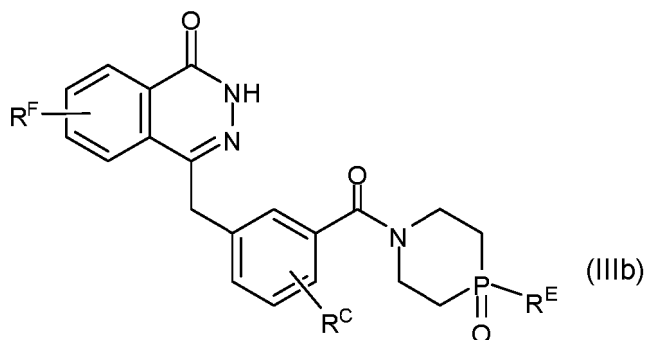
16. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^D es $-C(O)R^4$.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^4 es un alquilo C_1-C_6 no sustituido o cicloalquilo C_3-C_6 no sustituido.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^P es de la fórmula (Ib):



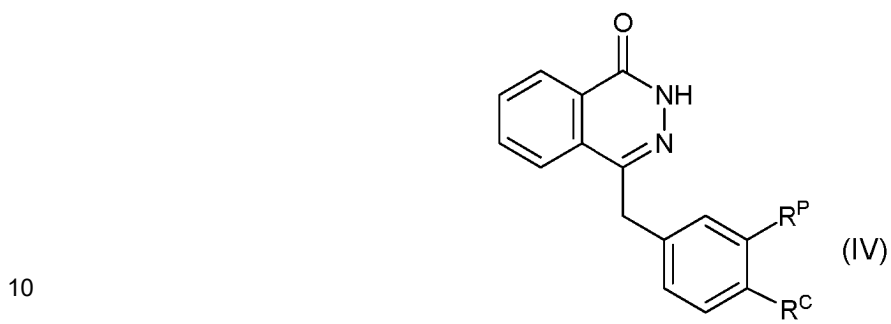
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto es de la fórmula (IIIb):



20. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

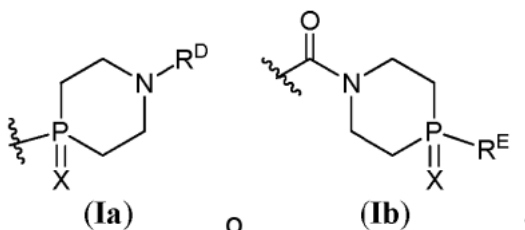
- 5 (i) R^E es un alquilo no sustituido; o
 (ii) R^E es -OR⁷, en donde R⁷ es un alquilo C₁-C₆ no sustituido.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, que es un compuesto de la fórmula (IV):



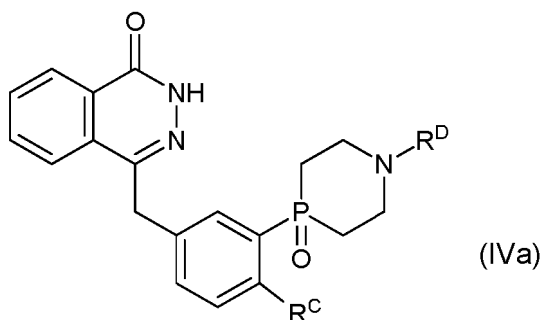
en la que:

- 15 R^C es hidrógeno, halo, -CF₃, alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁-C₃ sustituido o no sustituido;
 R^P es un resto de la fórmula (Ia) o (Ib):



- 20 X es O;
 R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -SO₂R⁶, -C(O)R⁴, -C(=N-CN)NR⁸R⁹ o -C(O)NR⁵R⁶;
 R³ es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
 25 R⁴ es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;
 cada R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido;
 cada R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R⁸ y R⁹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;
 30 R^E es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o -OR⁷; y
 R⁷ es un alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

- 35 22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto es de la fórmula (IVa):



23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^C es flúor.

5

24. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 22 o 23 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

25. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 22 o 23 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^D se selecciona de entre: hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, isopentilo, trifluoroetilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

10

26. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 22 o 23 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

15

(i) R^D es fenilo sustituido o no sustituido; o

(ii) R^D es un heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo.

27. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 22 o 23 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^D es $-C(O)NR^5R^6$, $-SO_2R^3$ o $-C(=N-CN)NR^8R^9$.

20

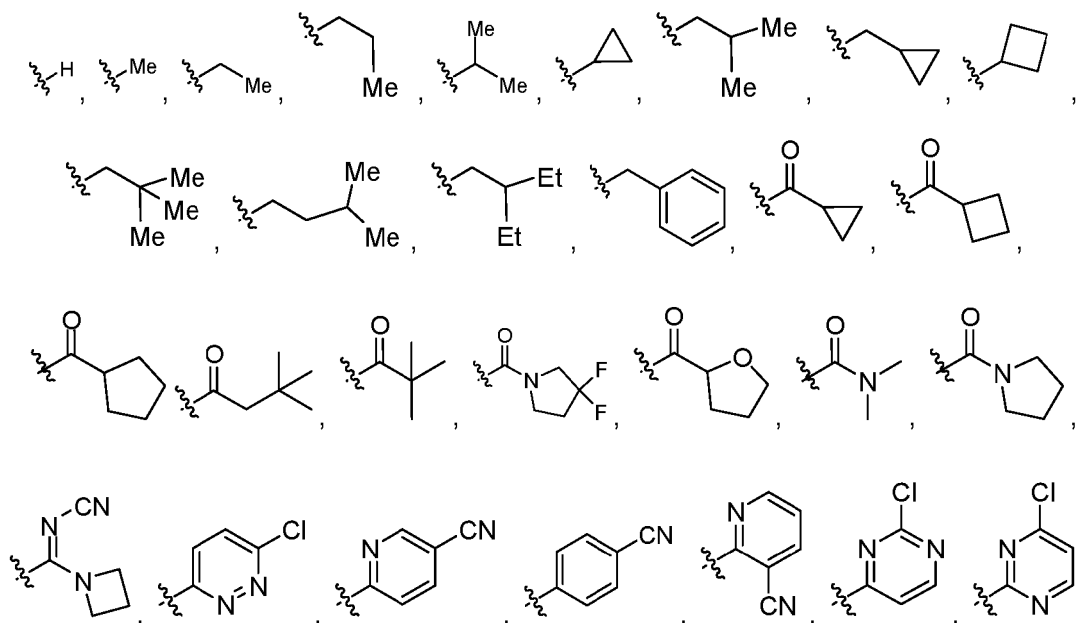
28. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 22 o 23 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^D es $-C(O)R^4$.

25

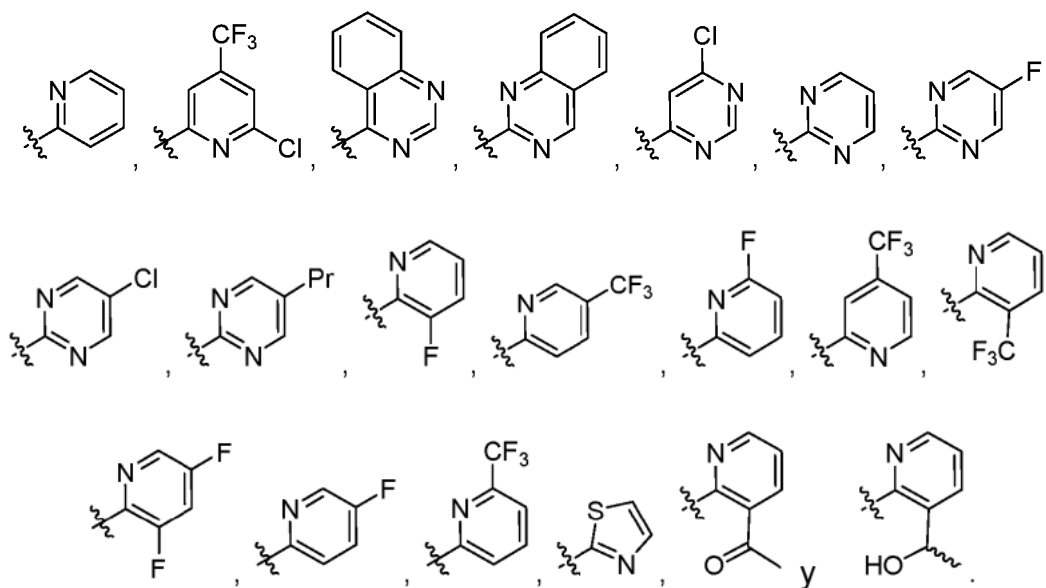
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^4 es un alquilo C_1-C_6 no sustituido o cicloalquilo C_1-C_6 no sustituido.

30. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 22 o 23 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^D se selecciona de entre:

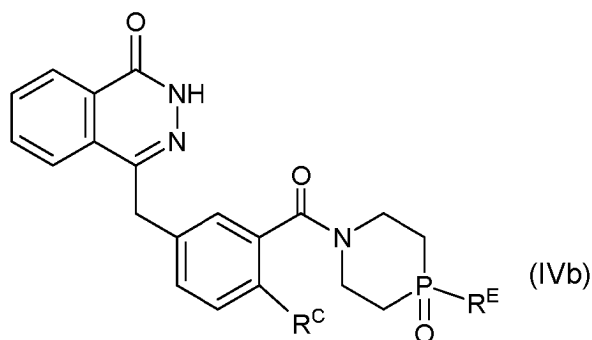
30



35



- 5 31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto es de la fórmula (IVb):

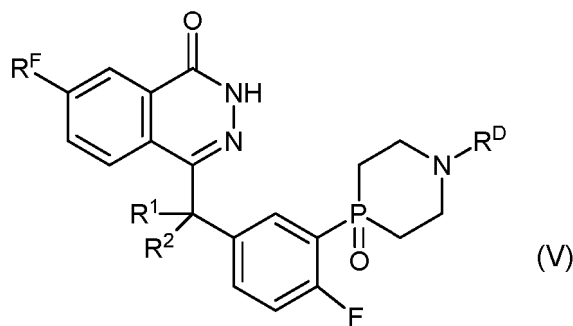


- 10 32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^C es flúor.

33. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 31 o 32 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

- 15 (i) R^E es un alquilo C_1-C_6 no sustituido; o
 (ii) R^E es $-OR^7$, en donde R^7 es un alquilo C_1-C_6 no sustituido.

- 20 34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (V), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

cada R¹ y R² es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁-C₃ sustituido o no sustituido;

R^D es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido; y

5 R^F es hidrógeno, halo, -CF₃, alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁-C₃ sustituido o no sustituido.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

10 R^F es hidrógeno o flúor;
cada uno de R¹ y R² es hidrógeno; y
R^D es ciclopropilo o 2-pirimidinilo.

36. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde uno o ambos de R¹ y R² son deuterio.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto se selecciona de entre:

20 4-(3-(1-bencil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(3-(1-(ciclopropanocarbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(3-(1-(ciclobutanocarbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
25 4-(3-(1-(3,3-dimetilbutanoil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(3-(1-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-pivaloil-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-óxido de 4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-N,N-dimetil-1,4-azafosfinan-1-carboxamida;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirrolidin-1-carbonil)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
30 N-(azetidín-1-il (4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)metil)en)cianamida;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(3-(1-(6-cloropiridazin-3-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
35 6-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)nicotinonitrilo;
4-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)benzonitrilo;
2-(4-(2-fluoro-5-((4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil)fenil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-1-il)nicotinonitrilo;
4-(3-(1-(2-cloropirimidin-4-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(3-(1-(4-cloropirimidin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
40 4-(3-(1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(quinazolin-4-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(3-(1-(6-cloropirimidin-4-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(1-(3-fluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
45 4-(4-fluoro-3-(1-(6-fluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(1-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
50 4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(quinazolin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(tiazol-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(tiadiazol-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(3-(acetil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
55 (±)-4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(fluoro)pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(cloro)pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(5-(n-propil)pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
60 4-(3-(1-ciclobutil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(1-metil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(3-(1-etil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(1-isopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(3-(1-ciclopropilmetil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
65 4-(4-fluoro-3-(1-isobutil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(4-fluoro-3-(4-óxido-4-propil-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;

- 4-(4-fluoro-3-(1-neopentil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(4-fluoro-3-(1-neopentil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(4-fluoro-3-(1-isopentil)-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)ftalazin-1(2H)-ona;
 5 4-[[4-fluoro-3-(4-metil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona;
 4-[[4-fluoro-3-(4-etil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona;
 4-[[4-fluoro-3-(4-isopropil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona;
 4-[[4-fluoro-3-(4-etoxil-4-oxo-1,4-azafosfinan-1-carbonil)fenil]metil]-2H-ftalazin-1-ona;
 4-(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorobencil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona;
 10 4-[(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluorofenil) dideuterometil]-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona;
 4-(4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)bencil)-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona;
 4-[[4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il)fenil]dideuterometil]-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona;
 (±)-4-[(3-(1-ciclopropil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)-4-fluoro-1-fenil)(hidroximetil)]ftalazin-1(2H)-ona; y
 (±)-4-[[4-fluoro-3-(4-óxido-1-(pirimidin-2-il)-1,4-azafosfinan-4-il) fenil](hidroximetil)]-7-fluoroftalazin-1(2H)-ona.
- 15 38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como medicamento.
40. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección que puede mejorarse mediante la inhibición de PARP, opcionalmente en donde la afección se selecciona de entre cáncer, enfermedades inflamatorias y afecciones isquémicas.
- 25 41. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, opcionalmente en donde el cáncer es:
- 30 es:
- (i) un cáncer de mama, un cáncer de ovarios o un cáncer de cerebro;
 (ii) un cáncer que es deficiente en la actividad de reparación de las RDC del ADN dependiente de la recombinación homóloga (RH);
 35 (iii) un tumor deficiente en BRCA-1 o BRCA-2; o
 (iv) un tumor mutado en PTEN.
42. Un kit para el tratamiento de una afección mediada por la actividad enzimática de PARP, que comprende:
- 40 (a) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38; y
 (b) un embalaje;
 opcionalmente en donde la afección mediada por la actividad enzimática de PARP es una afección seleccionada de cáncer, enfermedades inflamatorias y afecciones isquémicas; y
 45 opcionalmente en donde el cáncer es un cáncer de mama, un cáncer de ovarios o un cáncer de cerebro.