



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 214**

51 Int. Cl.:
C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08702101 .0**
96 Fecha de presentación : **08.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2109608**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.10.2009**

54 Título: **Indazoles sustituidos con amida como inhibidores de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).**

30 Prioridad: **10.01.2007 GB 0700432**
02.04.2007 US 921310 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2011

73 Titular/es: **Istituto di Ricerche di Biologia
Molecolare P. Angeletti S.R.L.**
Via Vitorchiano 151
CAP 00189 Rome, IT

72 Inventor/es: **Jones, Philip;**
Ontoria Ontoria, Jesus, Maria;
Scarpelli, Rita y
Schultz-Fademrecht, Carsten

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 214 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

Indazoles sustituidos con amida como inhibidores de poli (adp-ribosa) polimerasa (parp)

La presente invención se refiere a indazoles sustituidos con amida que son inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), anteriormente conocida como poli(ADP-ribosa) sintasa y poli(ADP-ribosil) transferasa.

5 Los compuestos de la presente invención son útiles como monoterapias en tumores con defectos específicos en las rutas de reparación de ADN y como potenciadores de ciertos agentes de daño de ADN tales como agentes antineoplásicos y radioterapia. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para reducir necrosis celular (en apoplejía e infarto de miocardio), regular negativamente la inflamación y las lesiones tisulares, tratar infecciones retrovirales y proteger contra la toxicidad de la quimioterapia.

10 La poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) constituye una súper familia de dieciocho proteínas que contienen dominios catalíticos PARP (Bioessays (2004) 26:1148). Estas proteínas incluyen PARP-1, PARP-2, PARP-3, tankirasa-1, tankirasa-2, vaultPARP y TiPARP. PARP-1, el miembro fundador, consiste en tres dominios principales: un dominio de unión a ADN amino (N)-terminal (DBD) que contiene dos dedos de zinc, el dominio de automodificación y un dominio catalítico carboxi (C)-terminal.

15 Las PARP son enzimas nucleares y citoplásmicas que escinden NAD^+ a nicotinamida y ADP-ribosa para formar polímeros de ADP-ribosoma ramificados y largos en proteínas diana, incluyendo topoisomerasas, histonas y la propia PARP (Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 245:1-10).

Se han implicado la poli(ADP-ribosil)ación en varios procesos biológicos, incluyendo reparación de ADN, transcripción génica, progresión del ciclo celular, muerte celular, funciones de cromatina y estabilidad genómica.

20 Se ha mostrado que la actividad catalítica de PARP-1 y PARP-2 se estimula rápidamente por roturas de cadena de ADN (véase Pharmacological Research (2005) 52:25-33). En respuesta a daño de ADN, PARP-1 se une a muescas de ADN sencillas y dobles. En condiciones fisiológicas normales existe una actividad PARP mínima, sin embargo, tras daño de ADN se produce una actividad inmediata de actividad PARP de hasta 500 veces. Tanto PARP-1 como PARP-2 detectan interrupciones de cadenas de ADN actuando como sensores de muescas, que proporcionan
25 señales rápidas para detener la transcripción y reclutar las enzimas requeridas para reparación de ADN en el sitio del daño. Puesto que la radioterapia y muchos enfoques de quimioterapia para terapia de cáncer actúan induciendo daño a ADN, los inhibidores de PARP son útiles como quimio y radiosensibilizadores para tratamiento de cáncer. Se ha indicado que los inhibidores de PARP son eficaces en radiosensibilización células tumorales hipóxicas (documentos US 5.032.617, US 5.215,738 y US 5.041.653).

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

35 Además de estar implicado en reparación de ADN, PARP también puede actuar como un mediador de muerte celular. Su activación excesiva en condiciones patológicas tales como isquemia y lesión de reperfusión puede dar como resultado un agotamiento sustancial del NAD^+ intercelular, que puede conducir a la alteración de varias rutas metabólicas dependientes de NAD^+ y da como resultado muerte celular (véase Pharmacological Research (2005) 52:44-59). Como resultado de activación de PARP, los niveles de NAD^+ disminuyen significativamente. La activación
40 extensiva de PARP conduce a agotamiento grave de NAD^+ en células que padecen daño de ADN masivo. La corta semivida de poli(ADP-ribosa) da como resultado una velocidad de renovación rápida, puesto que una vez que se ha formado poli(ADP-ribosa), se degrada rápidamente por la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARG) activa constitutivamente. PARP y PARG forma un ciclo que convierte una gran cantidad de NAD^+ a ADP-ribosa, causando una reducción de NAD^+ y ATP a menos de 20% del nivel normal. Un escenario tal es especialmente perjudicial
45 durante isquemia cuando la privación de oxígeno ya ha deteriorado drásticamente la producción de energía celular. Se asume que la producción de radicales libres posterior durante reperfusión es una causa principal de daño tisular. Parte de la reducción de ATP, que es típica en muchos órganos durante isquemia y reperfusión, podría ligarse a agotamiento de NAD^+ debido a renovación de 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 tejidos isquémicos
50 después de la lesión. Los compuestos que son inhibidores de PARP son por lo tanto útiles para tratar afecciones que resultan de muerte celular mediada por PARP, incluyendo afecciones neurológicas tales como apoplejía, traumatismo y enfermedad de Parkinson.

Los inhibidores de PARP han demostrado que son útiles para la muerte específica de tumores deficientes en BRCA-1 y BRCA-2 (Nature (2005) 434:913-916 y 917-921; y Cancer Biology & Therapy (2005) 4:934-936).

55 Los inhibidores de PARP han mostrado que potencian la eficacia de fármacos antineoplásicos (Pharmacological Research (2005) 52:25-33), incluyendo compuestos de platino tales como cisplatino y carboplatino (Cancer Chemother Pharmacol (1993) 33:157-162 y Mol Cancer Ther (2003) 2:371-382). Los inhibidores de PARP han mostrado aumentar la actividad anti tumoral de los inhibidores de topoisomerasa I tales como Irinotecan y Topotecan

(Mol Cancer Ther (2003) 2:371-382; y Clin Cancer Res (2000) 6:2860-2867) y esto se ha demostrado en modelos *in vivo* (J Natl Cancer Inst (2004) 96:56-67).

Los inhibidores de PARP han mostrado que restauran la susceptibilidad a efectos antiproliferativos y citotóxicos de temozolomida (TMZ) (véase Curr Med Chem (2002) 9:1285-1301 y Med Chem Rev Online (2004) 1:144-150). Esto se ha demostrado en varios modelos *in vitro* (Br J Cancer (1995) 72:849-856; Br J Cancer (1996) 74:1030-1036; Mol Pharmacol (1997) 52:249-258; Leukemia (1999) 13:901-909; Glia (2002) 40:44-54; y Clin Cancer Res (2000) 6:2860-2867 y (2004) 10:881-889) y modelos *in vivo* (Blood (2002) 99:2241-2244; Clin Cancer Res (2003) 9:5370-5379 y J Natl Cancer Inst (2004) 96:56-67). También Los inhibidores de PARP han mostradoprevenien la aparición de necrosis inducida por agentes metilantes de N3-adenina selectivos tales como MeOSO₂(CH₂)-lexitropsina (Me-Lex) (Pharmacological Research (2005) 52:25-33).

Los inhibidores de PARP han mostrado que actúan como sensibilizadores de radiación. Se ha indicado que los inhibidores de PARP son eficaces en la radiosensibilización de células tumorales (hipóxicas) y eficaces en la prevención de la recuperación de células tumorales de daño de ADN potencialmente letal (Br. J. Cancer (1984) 49 (Supl. VI):34-42; y Int. J. Radiat. Biol. (1999) 75:91-100) y sub-letal (Clin. Oncol. (2004) 16(1):29-39) después de terapia de radiación, presumiblemente por su capacidad para evitar la reincorporación de rotura de cadena de ADN y afectando a varias rutas de señalización de daño de ADN.

También, los inhibidores de PARP han mostrado que son útiles para tratar enfermedades miocárdicas agudas y crónicas (véase Pharmacological Research (2005) 52:34-43). Por ejemplo, se ha demostrado que inyecciones sencillas de inhibidores de PARP han reducido el tamaño del infarto causado por isquemia y reperfusión de músculo cardiaco o esquelético en conejos. En estos estudios, una inyección de 3-amino-benzamida (10 mg/kg), un minuto antes de la oclusión o un minuto antes de la reperfusión, causó reducciones similares en tamaño del infarto en el corazón (32-42%) mientras que 1,5-dihidroxisoquinolina (1 mg/kg), otro inhibidor de PARP, redujo el tamaño del infarto en un grado comparable (38-48%). Estos resultados hacen razonable asumir que los inhibidores de PARP podrían recuperar un corazón previamente isquémico o lesión por reperfusión de tejido muscular esquelético (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) y en perros (Shock. (2004) 21:426-32).

Los inhibidores de PARP han demostrado que son útiles 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). El daño de ADN por radicales de oxígeno que conduce a roturas de cadena en ADN, que se reconocen posteriormente por PARP, es un factor contribuyente principal para tales enfermedades como se muestra por estudios del inhibidor de PARP (J. Neurosci. Res. (1994) 39:38-46 y PNAS (1996) 93:4688-4692). También se ha demostrado que PARP desempeña un papel en la patogénesis de choque hemorrágico (PNAS (2000) 97:10203-10208).

Los inhibidores de PARP han demostrado que son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (véase Pharmacological Research (2005) 52:72-82 y 83-92).

También se ha demostrado que la infección retroviral eficaz de células de mamífero se bloquea por la inhibición de la actividad de PARP. Se ha mostrado que dicha inhibición de infecciones de vector retroviral recombinante se produce en diversos tipos celulares diferentes (J. Virology, (1996) 70(6):3992-4000). De este modo se han desarrollado inhibidores de PARP para su uso en terapias anti-virales y en tratamiento de cáncer (documento WO 91/18591).

Experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que pueden usarse inhibidores de PARP para el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes tales como diabetes Tipo I y complicaciones diabéticas (Pharmacological Research (2005) 52:60-71).

Se ha especulado que la inhibición de PARP retarda la aparición de características del envejecimiento de fibroblastos humanos (Biochem. Biophys. Res. Comm. (1994) 201(2):665-672 y Pharmacological Research (2005) 52:93-99). Esto puede relacionarse con el papel que PARP desempeña en controlar la función de los telómeros (Nature Gen., (1999) 23(1):76-80).

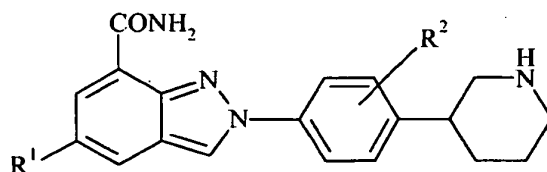
La gran mayoría de inhibidores de PARP hasta la fecha interaccionan con el dominio de unión a nicotinamida de la enzima y se comportan como inhibidores competitivos con respecto a NAD⁺ (Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14:1531-1551). Análogos estructurales de nicotinamida, tales como benzamida y derivados estuvieron entre los primeros compuestos investigados como inhibidores de PARP. Sin embargo, estas moléculas tienen una actividad inhibidora débil y poseen otros efectos no relacionados con inhibición de PARP. Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar inhibidores potentes de la enzima PARP.

Se han descrito previamente inhibidores de PARP estructuralmente relacionados. El documento WO 1999/59973 desvela anillos de benceno sustituidos con amida fusionados con anillos heteroaromáticos de 5 miembros; el documento WO2001/85687 desvelada indoles sustituidos con amida; los documentos WO 1997/04771, WO 2000/26192, WO 2000/32579, WO 2000/64878, WO 2000/68206, WO 2001/21615, WO 2002/068407, WO 2003/106430 y WO 2004/096793 desvelan benzoimidazoles sustituidos con amida; el documento WO 2000/29384

desvela benzoimidazoles e indoles sustituidos por amida; y el documento EP 0879820 desvela benzoxazoles sustituidos con amida.

- 5 Se ha descubierto ahora sorprendentemente que los indazoles sustituidos con amida de la presente invención muestran niveles particularmente altos de inhibición de la actividad de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP). Por lo tanto los compuestos de la presente invención son particularmente útiles como inhibidores de PARP-1 y/o PARP-2. También muestran niveles particularmente buenos de actividad celular, demostrando buenos efectos anti-proliferativos en líneas celulares deficientes en BRCA1 y BRCA2.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



(I)

- 10 en la que:

R¹ es hidrógeno o flúor; y

R² es hidrógeno o flúor;

o sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización R¹ es hidrógeno.

- 15 En otra realización R¹ es flúor.

En una realización R² es hidrógeno.

En otra realización R² es flúor.

En una realización R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno o flúor.

En otra realización R¹ es flúor y R² es hidrógeno o flúor.

- 20 En otra realización R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno.

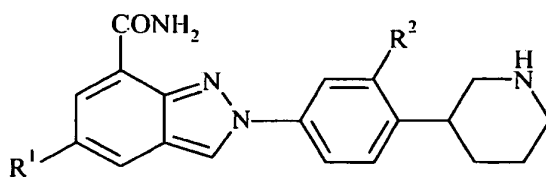
En otra realización R¹ es hidrógeno y R² es flúor.

En otra realización R¹ es flúor y R² es flúor.

En otra realización R¹ es hidrógeno o flúor y R² es hidrógeno.

En otra realización R¹ es hidrógeno o flúor y R² es flúor.

- 25 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula II:

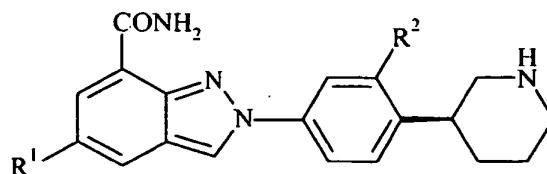


(II)

en la que R¹ y R² son como se ha definido anteriormente;

o sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona compuesto de fórmula III:

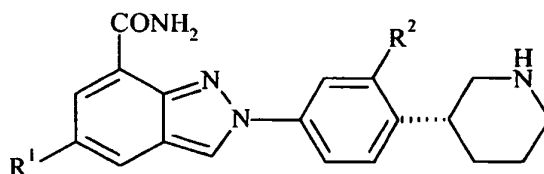


(III)

en la que R¹ y R² son como se ha definido anteriormente;

5 o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula IV:



(IV)

en la que R¹ y R² son como se ha definido anteriormente;

o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Las identidades preferidas con referencia a las fórmulas II, III y IV son como se han definido previamente para la fórmula I cambiando lo que deba cambiarse.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula I y sales de los mismos, por ejemplo, hidratos.

15 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y 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 aparecen como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, con todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos, incluyendo isómeros ópticos, incluyéndose todos los estereoisómeros tales en la presente invención. Además, los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas estén abarcadas por el alcance de la
20 invención, incluso aunque sólo se represente una estructura tautomérica.

Los compuestos pueden existir en diferentes formas isoméricas, todas las cuales están abarcadas por la presente invención.

Los compuestos pueden existir en varias formas polimórficas diferentes.

25 Como se usa en el presente documento, alquilo C₁₋₆ representa un grupo hidrocarburo alifático saturado ramificado, de cadena sencilla y cíclico que contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁₋₆alquilo" específicamente incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y así sucesivamente. Los grupos alquilo preferidos son metilo y etilo.

Los compuestos particulares dentro del alcance de la presente invención son:

- 30 Cloruro de 3-{4-[7-(Aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;
- 2-{4-[(3R)-Piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida;
- 2-{4-[(3S)-Piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida;
- 3-{4-[7-(Aminocarbonil)-5-fluoro-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio trifluoroacetato;

5-Fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida trifluoroacetato;

3-{4-[7-(Aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio trifluoroacetato;

5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida;

Cloruro de (3*S*)-3-{4-[7-(Aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio;

5 Cloruro de (3*R*)-3-{4-[7-(Aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio;

(*R*)-5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida;

(*S*)-5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida;

(*R*)-5-Fluoro-2-{3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil}-2*H*-indazol-7-carboxamida;

(*S*)-5-Fluoro-2-{3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil}-2*H*-indazol-7-carboxamida;

10 y sales, bases libres o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se proporcionan estereoisómeros de los mismos de estos compuestos.

Un compuesto particular de la presente invención es:

Cloruro de 3-{4-[7-(Aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio;

15 o una base libre o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan estereoisómeros del mismo de este compuesto.

Un compuesto particular de la presente invención es:

2-{4-[(3*R*)-Piperidin-3-il]fenil}-2*H*-indazol-7-carboxamida;

o una sal, base libre o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan estereoisómeros del mismo de este compuesto.

20 Un compuesto particular de la presente invención es:

2-{4-[(3*S*)-Piperidin-3-il]fenil}-2*H*-indazol-7-carboxamida;

o una sal, base libre o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan estereoisómeros del mismo de este compuesto.

Un compuesto particular de la presente invención es:

25 3-{4-[7-(Aminocarbonil)-5-fluoro-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio trifluoroacetato;

o una base libre o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan estereoisómeros del mismo de este compuesto.

Un compuesto particular de la presente invención es:

5-Fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida trifluoroacetato;

30 o una base libre o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan estereoisómeros del mismo de este compuesto.

Un compuesto particular de la presente invención es:

(3*S*)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio 4-metilbenzenosulfonato;

35 o una base libre o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan estereoisómeros del mismo de este compuesto.

En la presente invención se incluye la base libre de compuestos de Fórmula I, así como las sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden protonarse en el átomo o átomos N de una amina y/o 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 abarcadas no incluyen solamente las sales ejemplificadas para los compuestos específicos descritos en el presente documento, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de compuestos de Fórmula I. La forma libre de los compuestos salinos específicos descritos pueden aislarse usando técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando la sal con una solución base acuosa diluida

40

adecuada tal como NaOH acuoso diluido, carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato sódico. Las formas libres pueden diferir de sus formas de sal respectivas un tanto en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales ácidas y básicas son de otro modo farmacéuticamente equivalentes a sus formas libres respectivas para los fines de la invención.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos pueden sintetizarse 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 por cromatografía de intercambio iónico o haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido orgánico o inorgánico que forma la sal deseada en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De forma
10 similar, las sales de los compuestos ácidos se forman por reacciones con la base orgánica o inorgánica apropiada.

De este modo, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la presente invención como se forman por reacción de un presente compuesto básico con un ácido inorgánico, orgánico o ácido polimérico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, sulfámico, fosfórico, fosforoso, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pámico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, oxálico, isetiónico, palmítico, glucónico, ascórbico, fenilacético, aspártico, cinámico, pirúvico, etanosulfónico, etano disulfónico, valérico, trifluoroacético y similares. Los
15 ejemplos de sales poliméricas adecuadas incluyen las derivadas de los ácidos poliméricos tales como ácido tánico, carboximetilcelulosa. Preferentemente, una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención contiene 1 equivalente de un compuesto de fórmula (I) y 1, 2 ó 3 equivalentes de un ácido orgánico o inorgánico. En una realización una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención contiene 2 equivalentes de un compuesto de fórmula (I) y 1 equivalente de un ácido orgánico o inorgánico. Más particularmente, las sales farmacéuticamente
20 aceptables de la presente invención son sales de trifluoroacetato, cloruro o tosilato. Más particularmente, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son las sales de trifluoroacetato o cloruro. En una realización la sal es trifluoroacetato. En otra realización la sal es cloruro. En otra realización la sal es tosilato.

La expresión ácido toluenosulfónico puede usarse de forma intercambiable con ácido 4-metilbenceno sulfónico y los sulfonatos de tolueno también pueden denominarse sales de tosilatos.

- 30 Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férrica, ferrosa, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de zinc y similares. Particularmente se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases
35 no tóxicas farmacéuticamente aceptables orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, tales como arginina, lisina, betaína, cafeína, colina, N, N'-dibenziletildiamina, 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, dicitlohexilamina, butilamina, bencilamina, fenilbencilamina, trometamina y similares.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describen más concretamente en Berg y col (1977) J. Pharm. Sci., 'Pharmaceutical Salts', 66:1-19.

- 45 También se observará que los compuestos de la presente invención son potencialmente sales internas de zwitteriones, puesto que en condiciones fisiológicas un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico y esta carga electrónica podría equilibrarse después de forma interna contra la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

Los compuestos de la invención pueden usarse en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal por
50 terapia.

La invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de afecciones que pueden aliviarse por la inhibición de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) (véase, por ejemplo, Nature Review Drug Discovery (2005) 4:421- 440).

- 55 Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones que pueden aliviarse por la inhibición de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

Los inhibidores de PARP de la presente invención son útiles para el tratamiento de las enfermedades especificadas en el documento WO 2005/082368.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo afecciones resultantes de rechazo de trasplante de órganos, tales como; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con reabsorción de hueso aumentada; enfermedades inflamatorias del intestino tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias del pulmón tales como asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; enfermedades inflamatorias del ojo incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmia simpática y endoftalmitis; enfermedades inflamatorias crónicas de la encía, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmune; complicaciones diabéticas, incluyendo, pero sin limitación, vasculitis del complejo inmune, lupus eritematoso sistémico (SLE); enfermedades inflamatorias del corazón tales como cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia y aterosclerosis; así como diversas otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, traumatismo de la médula espinal y cerebro y síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS) (insuficiencia orgánica múltiple (MOF)). La enfermedad inflamatoria también puede ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificado por choque gram positivo o gram negativo, choque hemorrágico o anafiláctico o choque inducido por quimioterapia de cáncer en respuesta a citocinas pro-inflamatorias, por ejemplo, choque asociado con citocinas pro-inflamatorias. Tal choque puede inducirse, por ejemplo por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento para el cáncer.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de lesiones de reperfusión, resultantes de episodios de origen natural y durante un procedimiento quirúrgico, tales como lesión de reperfusión intestinal; lesión de reperfusión miocárdica, lesión de reperfusión resultante de revascularización quirúrgica cardiopulmonar, cirugía de reparación de aneurisma aórtico, cirugía de endarterectomía carótida o choque hemorrágico; y lesión de reoxigenación resultante de trasplante de órganos tales como corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino y córnea.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de lesiones de reperfusión.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de afecciones isquémicas, incluyendo las resultantes de trasplantes de órganos, tales como angina estable, angina inestable, isquemia miocárdica, isquemia hepática, isquemia de la arteria mesentérica, isquemia intestinal, isquemia crítica de las extremidades, isquemia crítica crónica de las extremidades, isquemia cerebral, isquemia cardíaca aguda, enfermedad isquémica renal, enfermedad isquémica hepática, trastorno isquémico retinal, 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 de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones isquémicas.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la apoplejía.

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

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de insuficiencia renal.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades vasculares distintas de enfermedades cardiovasculares, tales como oclusión arterial periférica, tromboangiitis obliterante, enfermedad y fenómeno de Reynaud, acrocianosis, eritromelalgia, trombosis venosa, venas varicosas, fístula arteriovenosa, linfedema y lipedema.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades vasculares distintas de enfermedades cardiovasculares.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, choque circulatorio, cardiomiopatía, trasplante cardíaco, infarto de miocardio y una arritmia cardíaca, tal como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, aleteo auricular y taquicardia auricular paroxística.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de diabetes mellitus, incluyendo diabetes de Tipo I (Diabetes Mellitus Insulinodependiente), diabetes de Tipo II (Diabetes Mellitus no Insulinodependiente), diabetes gestacional, diabetes autoinmune, insulinopatías, diabetes debida a enfermedad pancreática, diabetes asociada con otras enfermedades endocrinas (tales como síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario o somatostatina), síndrome de resistencia a insulina Tipo A, síndrome de resistencia a insulina Tipo B, diabetes lipotrófica y diabetes inducida por toxinas de células β . Los compuestos de la presente invención también puede ser útiles para el tratamiento o prevención de complicaciones diabéticas, tales como cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como, microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), polineuropatía, gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglucémico-hiperosmolar no cetótico, mononeuropatías, neuropatía autónoma, úlceras del pie, problemas de las articulaciones y una complicación de membrana mucosa o piel (tal como una infección, una dermatopatía diabética, una infección de *Candida* o necrobiosis lipídica diabética, obesidad), hiperlipidemia, hipertensión, síndrome de resistencia a insulina, enfermedad arterial coronaria, retinopatía, neuropatía diabética, polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autónoma, una úlcera de pie, un problema de las articulaciones, una infección fúngica, una infección bacteriana y cardiomiopatía.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de diabetes.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de cáncer incluyendo tumores sólidos tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomas, rhabdomyosarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer pancreático, cáncer de hueso, 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 glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma de células pequeñas de pulmón, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; cánceres portados por la sangre tales como leucemia linfoblástica aguda ("ALL"), leucemia de linfocitos B linfoblástica aguda, leucemia de linfocitos T linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda ("AML"), leucemia promielocítica aguda ("APL"), leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica ("CML"), leucemia linfocítica crónica ("CLL"), tricoleucemia y mieloma múltiple; leucemias agudas y crónicas tales como leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas, mielocíticas; linfomas tales como enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de cadena pesada y policitemia vera; cánceres de SNC y cerebro 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 de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para el tratamiento de cáncer que es deficiente en actividad reparadora de DSB de ADN dependiente de Recombinación Homóloga (RH) (véase documento WO 2006/021801).

La ruta de reparación de DSB de ADN dependiente de RH repara roturas bicatenarias (DSB) en ADN mediante mecanismos homólogos para reformar una hélice de ADN continua (Nat. Genet. (2001) 27(3):247-254). Los componentes de la ruta de reparación de DSB de ADN dependiente de RH incluyen, pero sin limitación, ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51 C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMC1 (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879), RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBS1 (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2, (PARP02) CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51, RAD51p, RAD51C, RAD51D, DMC1, XRCCR, XRCC3, BRCA1, BRCA2, RAD52, RAD54, RAD50, MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATM, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 y RAD9. Otras proteínas implicadas en la ruta de reparación de DSB de ADN dependiente de RH incluyen factores reguladores tales como EMSY (Cell (2003) 115:523-535).

Un cáncer que es deficiente en reparación de DSB de ADN dependiente de RH puede comprender o consistir en una o más células cancerosas que tienen una capacidad reducida o anulada para reparar DSB de ADN a través de

esa ruta, en relación con las células normales es decir la actividad de la ruta de reparación de DSB de ADN dependiente de RH puede reducirse o eliminarse en una o más células cancerosas.

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

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un cáncer que es deficiente en actividad reparadora de DSB de ADN dependiente de RH.

En una realización las células cancerosas son deficientes en la actividad reparadora de DSB de ADN dependiente de RH de uno o más fenotipos seleccionados de ATM(NM-000051),RAD51(NM-002875),RAD51L 1 (NM-002877),RAND51C(NM-002876), RAD51 L3 (NM-002878), DMC1 (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879),RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBS1 (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2, (PARP02) CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD,ERCC1, XPF,MMS19, RAD51, RAD51p, RAD51C, RAD51D,DMC1, XRCCR, XRCC3, BRCA1, BRCA2, RAD52, RAD54, RAD50,MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATM, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 y RAD9.

En otra realización, las 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 puede reducirse o eliminarse en las células cancerosas, por ejemplo por medio de mutación o polimorfismo en el ácido nucleico codificante o por medio de la 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).

BRCA-1 y BRCA-2 son supresores tumorales conocidos cuyos alelos de tipo silvestre con frecuencia se pierden en tumores de portadores de heterocigotos (Oncogene, (2002) 21(58):8981-93; Trends Mol Med., (2002) 8(12):571-6). La asociación de mutaciones de BRCA-1 y/o BRCA-2 con cáncer de mama se ha caracterizado bien (Exp Clin Cancer Res., (2002) 21 (3 Supl):9-12). La amplificación del gen EMSY, que codifica un factor de unión a BRCA-2, también se sabe que está asociada con cáncer de mama y cáncer de ovario. Los portadores de mutaciones en BRCA-1 y/o BRCA-2 también tienen un riesgo elevado de cáncer en el ovario, próstata y páncreas. La detección de variación en BRCA-1 y BRCA-2 se conoce bien en la técnica y se describe, por ejemplo en los documentos EP 699 754, EP 705 903, Genet. Test (1992) 1:75-83; Cancer Treat Res (2002) 107:29-59; Neoplasia (2003) 5(4):246-50; Ceska Gynekol (2003) 68(1):11-16). La determinación de amplificación del factor de unión a BRCA-2 EMSY se describe en Cell 115:523-535. Los inhibidores de PARP han demostrado que son útiles para la muerte específica de tumores deficientes en BRCA-1 y BRCA-2 (Nature (2005) 434:913-916 y 917-920).

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de tumores deficientes en BRCA-1 o BRCA-2.

En una realización, los inhibidores de PARP de la presente invención pueden usarse en terapia profiláctica para la eliminación de células deficientes en BRCA-2 (véase, Cancer Res. (2005) 65:10145).

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo, neurodegeneración relacionada con expansión de poliglutamina, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, ataxia espinocerebelar, atrofia dentatorubral-palidoluisiana (DRPLA), neurodegeneración relacionada con agregación de proteínas, enfermedad de Machado-Joseph, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía espongiiforme, una enfermedad relacionada con priones y esclerosis múltiple (MS).

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de infección retroviral (documento US 5652260), daño retinal (Curr. Eye Res. (2004), 29:403), senescencia cutánea y daño cutáneo inducido por UV (documento US5589483 y Biochem. Pharmacol (2002) 63:921).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o prevención de envejecimiento prematuro y posponer la aparición de disfunción celular relacionada con la edad (Pharmacological Research (2005) 52:93-99).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferentemente seres humanos, solos o en combinación con vehículos, excipientes, diluyentes, adyuvantes, cargas, tampones, estabilizadores, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la

práctica farmacéutica convencional.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía conveniente de administración, sistémica/periféricamente o en el sitio de acción deseada, incluyendo pero sin limitación, oral (por ejemplo por ingestión); tópica (incluyendo por ejemplo transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual), pulmonar (por ejemplo por 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, por inyección incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, 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 eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo un ratón), canino (por ejemplo un perro), felino (por ejemplo un gato), equino (por ejemplo un caballo) un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, títí, babuinos), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

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 una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saboríferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos contienen el principio activo en 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 cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, 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 revestimiento o revestidos por técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcional de este modo una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de enmascaramiento del sabor soluble en agua tal como hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo temporal tal como etil celulosa, acetato butirato de celulosa.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con vehículos solubles en agua tales como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, agentes de dispersión o humectantes pueden ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxitileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol de polioxitileno o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietilensorbitán monooleato. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saboríferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse por suspensión del principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Puede añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y agentes saboríferos para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

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

- Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en 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 fosfatidas de origen natural, por ejemplo lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de
- 5 hexitol, por ejemplo sorbitán monooleato y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo polioxietilén sorbitán monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saporíferos, conservantes y antioxidantes.
- Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, agentes saporíferos y
- 10 colorantes y antioxidantes.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica.
- La preparación 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
- 15 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.
- Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente por inyección de embolada local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de
- 20 manera tal que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener una concentración constante tal, puede utilizarse un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de un dispositivo tal es la bomba intravenosa modelo 5400 Deltec CADD-PLUS™.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta supresión puede formularse de acuerdo con la técnica
- 25 conocida usando los agentes humectantes o dispersantes adecuados y 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 parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos.
- 30 Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.
- Los compuestos de Fórmula I también pueden administrarse 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 ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fusionará en el recto
- 35 para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerínada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.
- Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, vaselinas, soluciones o suspensiones, etc., que contiene el compuesto de Fórmula I. (Para los fines de la presente solicitud, aplicación tópica incluirá lavados bucales y
- 40 gargarismos).
- Los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de suministro o mediante rutas transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidas para los expertos en la materia. Para administrar en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en lugar de
- 45 intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención también pueden suministrarse como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerínada, 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 dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores incluyendo, pero sin limitación, actividad del compuesto particular, la gravedad de los síntomas individuales, la vía de administración, el momento de administración, la
- 50 velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación y la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia médica previa del paciente. La cantidad de compuesto y vía de administración estará en última instancia a la discreción del médico; aunque generalmente la dosificación será para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consigue el
- 55 efecto deseado sin causar efectos secundarios perjudiciales o deletéreo sustanciales.
- Puede efectuarse administración *in vivo* en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo del transcurso del tratamiento. Se conocen bien procedimientos para determinar el medio y dosificación de administración más eficaces por los expertos en la materia y variarán con la

formulación usada para terapia, el fin de la terapia, la célula diana que se trata y el sujeto que se trata. Pueden llevarse a cabo administraciones sencillas o múltiples seleccionándose el nivel de dosis y patrón por el médico a cargo.

5 En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, profármaco o similar, el compuesto administrado se calcula basándose en el compuesto parental y de este modo el peso real a usar se aumenta proporcionalmente.

Los presentes compuestos también son útiles en combinación con agentes antineoplásicos o agentes quimioterapéuticos.

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

15 Por lo tanto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de fórmula I y un agente antineoplásico para administración simultánea, separada o secuencial.

La presente invención también proporciona una combinación de un compuesto de fórmula I, radioterapia y otro agente quimioterapéutico para administración simultánea, separada o secuencial.

20 La presente invención también proporciona compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso como un accesorio en terapia de cáncer o para potenciar células tumorales por combinación con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para su uso como un accesorio en terapia de cáncer o para potenciar células tumorales por combinación con radiación ionizante y otros agentes quimioterapéuticos. Los compuestos también pueden usarse en combinación con radiación ionizante y otros agentes quimioterapéuticos.

25 En terapia de combinación los compuestos de la presente invención puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), simultáneamente con o posteriormente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3
30 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración del otro agente antineoplásico a un sujeto que lo necesite. En diversas realizaciones los presentes compuestos y otro agente antineoplásico se administran con 1 minuto de diferencia, 10 minutos de diferencia, 30 minutos de diferencia, menos de 1 hora de diferencia, de 1 hora a 2 horas de diferencia, de 2 horas a 3 horas de diferencia, de 3 horas a 4 horas de diferencia, de 4 horas a 5 horas de diferencia, de 5 horas a 6 horas de diferencia, de 6 horas a 7 horas de
35 diferencia, de 7 horas a 8 horas de diferencia, de 8 horas a 9 horas de diferencia, de 9 horas a 10 horas de diferencia, de 10 horas a 11 horas de diferencia, de 11 horas a 12 horas de diferencia, no más de 24 horas de diferencia o no más de 48 horas de diferencia.

40 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 dosificaciones 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 con la administración de los agentes a un sujeto sin reducir la eficacia de los agentes en el tratamiento de cáncer. Además, un efecto sinérgico podría dar como resultado una mejora de la eficacia de estos agentes en el tratamiento de cáncer y/o la reducción de cualquier efecto secundario adverso o no deseado asociado con el uso de cualquier agente por sí solo.

45 Los ejemplos de agentes de cáncer o agentes quimioterapéuticos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden hallarse en Cancer Principles and Practice of oncology by V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia sería capaz de diferenciar que combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Tales agentes antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: Inhibidores de HDAC, moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-protein transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa y otros inhibidores de angiogénesis, inhibidores de proliferación celular y señalización de supervivencia,
50 agentes inductores de apoptosis y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se co-administran con radioterapia.

Los ejemplos de "inhibidores de HDAC" incluyen ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), LAQ824, LBH589,

PXD101, MS275, FK228, ácido valproico, ácido butírico y CI-994.

“Moduladores del receptor de estrógenos” se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de estrógeno con el receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de los moduladores del receptor de estrógenos incluyen, pero sin limitación, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2*H*-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihydroxybenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

“Moduladores del receptor de andrógenos” se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de andrógenos con el receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores del receptor de andrógenos incluyen finasteride y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamide, flutamide, bicalutamide, liarozol y acetato de abiraterona.

“Moduladores del receptor retinoide” se refiere a compuestos que impiden o inhiben la unión de retinoides con el receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de tales moduladores del receptor retinoide incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-*N*-(4'-hidroxifenil) retinamida y *N*-4-carboxifenil retinamida.

“Agentes citotóxicos/citoestáticos” se refiere a compuestos que provocan muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente impidiendo directamente el funcionamiento de la célula o inhiben o interfieren con la mitosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, agentes estabilizadores de microtúbulos/inhibidores de microtúbulos, inhibidores de quinesinas mitóticas, inhibidores de quinasas implicadas en progresión mitótica, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, agentes de crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos diana de anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteasoma e inhibidores de ubiquitina ligasa.

Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitación, ciclofosfamida, clorambucil carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), busulfán, treosulfán, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, aroplatino, oxaliplatino, temozolomida, metil metanosulfonato, procarbazona, dacarbazina, heptaplatino, estramustina, improsulfán tosilato, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, *ci*-aminodicloro (2-metil-piridin) platino, benzilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bis- μ -(hexano-1,6-diamina)- μ -[diamin-platino(II)] bis [diamina(cloro) platino (II)] tetracloruro, diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, doxorubicina, epirubicina, pirarrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN 10755 y 4-demetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase documento WO 00/50032). Ejemplos adicionales incluyen inhibidores de Raf quinasa (tales como Bay43-9006) e inhibidores de mTOR (tales como CCI-779 de Wyeth y Ariad AP23573). Son ejemplos adicionales los inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002).

En una realización los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con agentes alquilantes.

Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen pero sin limitación, mostazas de nitrógeno: ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida y clorambucilo; nitrosoureas: carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU); alquilsulfonatos: busulfán y treosulfán; triazenos: dacarbazina, procarbazona y temozolomida; complejos que contienen platino: cisplatino, carboplatino, aroplatino y oxaliplatino.

En una realización, el agente alquilante es dacarbazina. La dacarbazina puede administrarse a un sujeto en dosificaciones que varían de aproximadamente 150 mg/m² (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 250 mg/m². En otra realización, la dacarbazina se administra por vía intravenosa a un sujeto una vez al día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 150 mg/m² a aproximadamente 250 mg/m².

En una realización, el agente alquilante es procarbazona. La procarbazona puede administrarse a un sujeto a dosificaciones que varían de aproximadamente 50 mg/m² (del área de superficie corporal de un sujeto) hasta aproximadamente 100 mg/m². En otra realización, la procarbazona se administra por vía intravenosa a un sujeto una vez por día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m².

En una realización, el agente alquilante es temozolomida. La temozolomida puede administrarse a un sujeto a dosificaciones que varían de aproximadamente 150 mg/m² (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 200 mg/m². En otra realización, la temozolomida se administra por vía oral a un animal una vez por día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 150 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m².

Los ejemplos de agentes anti-mitóticos: alocolchicina, halicondrina B, colchicina, derivado de colchicina, dolstatina

10, maitansina, rizoxina, tiocolchicina y cisteína de tritilo.

Un ejemplo de un compuesto activable por hipoxia activable es tirapazamina.

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

- 5 Los ejemplos de agentes inhibidores de microtúbulos/estabilizadores 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, 2,3,4,5,6-pentafluoro-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil) benceno sulfonamida, anhidrovinblastina, *N*, *N*-dimetil-L-valil-L-valil-*N*-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, las epotilonas (véase, por ejemplo las Patentes de Estados Unidos. Nº. 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecan, rubitecan, exatecan, gimetecan, diflomotecan, silil-camptotecinas, 9-aminocamptotecina, camptotecina, crisnatol, mitomicina C, 6-etoxipropionil-3',4'-*O*-exo-benziliden-cartreusina, 9-metoxi-*N,N*-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-*kl*]acridina-2-(6*H*)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pirano[3'4':*b*,7]-indolizino[1,2*b*]quinolin-10,13(9*H*,15*H*)diona, lurtotecán, 7-[2-(*N*-isopropilamino)etil]-(20*S*)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, *N*-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6*H*-pirido[4,3-*b*]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-metilaminio]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-*d*)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenedioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[*c*]fenantridinio,6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[*g*]isoguinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6*H*-pirazolo[4,5,1-*de*]acridin-6-ona, *N*-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9*H*-tioantena-4-ilmetil]formamida, *N*-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7*H*-*indeno*[2,1-*c*]quinolin-7-ona y dimesna; inhibidores de topoisomerasa I no camptotecina tales como indolocarbazoles; e inhibidores de topoisomerasa I y II duales tales como benzofenazinas, XR20 115761MLN 576 y benzopiridindoles.

En una realización, el inhibidor de topoisomerasa es irinotecan. El irinotecan puede administrarse a un sujeto en dosificaciones que varían de aproximadamente 50 mg/m² (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 150 mg/m². En otra realización, el irinotecan se administra por vía intravenosa a un sujeto una vez por día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² los días 1-5, después otra vez por vía intravenosa una vez por día durante cinco días consecutivos los días 28-32 a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², después otra vez por vía intravenosa una vez por día durante cinco días consecutivos los días 55-59 a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m².

Los ejemplos de inhibidores de quinasas mitóticas y en particular la quinasas mitótica humana KSP, se describen en las Publicaciones de PCT WO 01/30768, WO 01/98278, WO 02/056880, WO 03/050.064, WO 03/050.122, WO 03/049.527, WO 03/049.679, WO 03/049.678, WO 03/039460, WO 03/079973, WO 03/099211, WO 2004/039774, WO 03/105855, WO 03/106417, WO 2004/087050, WO 2004/058700, WO 2004/058148 y WO 2004/037171 y las solicitudes de Estados Unidos US 2004/132830 y US 2004/132719. En una realización los inhibidores de quinasas mitóticas incluyen, pero sin limitación inhibidores de KSP, inhibidores de MLKP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif4, inhibidores de Mphosph1 e inhibidores de Rab6-KIFL.

"Inhibidores de quinasas implicadas en progresión mitótica" incluyen, pero sin limitación, inhibidores de aurora quinasas, inhibidores de quinasas de tipo Polo (PLK) (en particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1.

"Agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ADN y ARN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001 y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi -2'-metilidenecitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, *N*-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-*N*-(3,4-diclorofenil) urea, *N*6-[4-desoxi-4-[*N*2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3*H*-pirimidino[5,4-*b*][1,4]tiazin-6-il-(*S*)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-*N*4-palmitoil-1-*B*-*D*-arabinofuranosil citosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona.

Los ejemplos de agentes terapéuticos diana de anticuerpos monoclonales incluyen los agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a anticuerpo monoclonal específico de célula diana o específico de célula cancerosa. Los ejemplos incluyen, Bexxar.

"Inhibidores de HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los

ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa que pueden usarse incluyen pero sin limitación lovastatina (MEVACOR®; véase Patente de Estados Unidos N° 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véase Patente de Estados Unidos N° 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véase Patente de Estados Unidos N° 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), Fluvastatina (LESCOL®; véase Patente de Estados Unidos N° 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896) y atorvastatina (LIPITOR®; véase Patente de Estados Unidos N° 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952). Las fórmulas estructurales de estos y otros inhibidores de HMG-CoA reductasa adicionales que pueden usarse en los presentes procedimientos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry and Industry, págs. 85-89 (5 de febrero de 1996) y las Patentes de Estados Unidos N° 4.782.084 y 4.885.314. 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 tales formas de sales, ésteres, ácido abierto y lactona se incluye dentro del alcance de la presente invención.

"Inhibidor de prenil-protein transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil-protein transferasa, incluyendo farnesil-protein transferasa (FPTasa), geranylgeranyl-protein transferasa tipo I (GGPTasa-I) y geranylgeranyl-protein transferasa tipo II (GGPTasa-II, también denominada Rab GGPTasa).

Pueden encontrarse ejemplos de inhibidores de prenil-protein transferasa en las siguientes publicaciones y patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, Patente de Estados Unidos N° 5.420.245, Patente de Estados Unidos N° 5.523.430, Patente de Estados Unidos N° 5.532.359, Patente de Estados Unidos N° 5.510.510, Patente de Estados Unidos N° 5.589.485, Patente de Estados Unidos N° 5.602.098, Publicación de Patente Europea 0 618 221, Publicación de Patente Europea 0 675 112, Publicación de Patente Europea 0 604 181, Publicación de Patente Europea 0 696 593, documentos WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95 / 11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, Patente de Estados Unidos N° 5.661.152, documentos WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, Patente de Estados Unidos N° 5.571.792, documentos WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/1111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 y Patente de Estados Unidos N° 5.532.359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de prenil-protein transferasa en angiogénesis véase European J. of Cancer (1999), 35 (9): 1394-1401.

"Inhibidores de angiogénesis" se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero sin limitación, inhibidores de tirosina quinasa, tales como inhibidores de los receptores tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de factores de crecimiento derivados de epidermis, derivados de fibroblastos o derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueadores de integrina, interferón α , interleucina-12, pentosán polisulfato, inhibidores de 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; JNCI (1982) 69:475; Arch. Ophthalmol. (1990) 108:573; Anat. Rec. (1994) 238:68; FEBS Letters (1995) 372:83; Clin. Orthop.(1995) 313:76; J. Mol. Endocrinol. (1996) 16:107; Jpn. J. Pharmacol. (1997) 75:105; Cancer Res.(1997) 57:1625 (1997); 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, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase J. Lab. Clin. 105:141 Med (1985)-145) y anticuerpos para VEGF (véase Nature Biotechnology (1999) 17:963-968; Kim y col (1993)-844; documento WO 00/44777; y documento WO 00/61186).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y también pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase una revisión en Clin. Chem. La Med. (2000) 38:679-692). Los ejemplos de tales agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero sin limitación, heparina (véase Thromb. Haemost. (1998) 80:10-23), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activable por protrombina [TAFIa]) (véase Trombosis Res. (2001) 101:329-354). Se han descrito inhibidores de TAFIa en la Publicación PCT WO 03/013.526 y N° de Serie de Estados Unidos 60/349.925 (presentada el 18 de enero de 2002).

"Agentes que interfieren con los puntos de control de ciclo celular" se refiere a compuestos que inhiben las proteínas quinasa que transducen señales de los puntos de control del ciclo celular, sensibilizando de este modo a la célula cancerosa ante agentes de daño de ADN. Tales agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM las quinasa Chk1 y Chk2 e inhibidores de cdk y cdc quinasa y se ejemplifican específicamente por 7-hidroxiestaurosporina, estaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

“Inhibidores de proliferación celular y ruta de señalización de supervivencia” se refiere a agentes farmacéuticos que inhiben los receptores de superficie celular y las cascadas de transducción de señal corriente abajo de esos receptores de superficie. Tales agentes incluyen inhibidores de EGFR (por ejemplo gefitinib y erlotinib), inhibidores de ErbB-2 (por ejemplo trastuzumab), inhibidores de IGFR (por ejemplo los desvelados en el documento WO 03/059951), inhibidores de receptores de citocinas, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002), serina/treonina quinasas (incluyendo pero sin limitación inhibidores de Akt tales como los descritos en los documentos WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279; WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), inhibidores de Raf quinasa (por ejemplo BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779 y Ariad AP23573). Tales agentes incluyen compuestos inhibidores de moléculas pequeñas y antagonistas de anticuerpos.

“Agentes inductores de apoptosis” incluyen activadores de miembros de la familia del receptor de TNF (incluyendo los receptores de TRAIL).

En una realización los compuestos de la presente invención son útiles para tratar cáncer en combinación con uno o más, particularmente uno, dos o tres agentes seleccionados de temozolomida, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, trinotecan y topotecan.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar cáncer en combinación con uno cualquiera o más de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot[®]); aldesleuquina (Prokine[®]); Aldesleuquina (Proleukin[®]); Alemtuzumab (Campath[®]); alitretinoína (Panretin[®]); alopurinol (Zyloprim[®]); altretamina (Hexalen[®]); amifostina (Ethy-ol[®]); anastrozol (Arimidex[®]); trióxido de arsénico (Trisenox[®]); asparaginasa (Elspar[®]); azacitidina (Vidaza[®]); bevacuzimab (Avastin[®]); cápsulas de bexaroteno (Targretin[®]); gel de bexaroteno (Targretin[®]); bleomicina (Blenoxane[®]); bortezomib (Vel-cade[®]); busulfan intravenoso (Busulfex[®]); busulfan oral (Myleran[®]); calusterona (Methosarb[®]); capecitabina (Xeloda[®]); carboplatino (Paraplatin[®]); carmustina (BCNU[®], BiCNU[®]); carmustina (Gliadel[®]); carmustina con implante de Polifeprosan20 (Gliadel Wafer[®]); celecoxib (Celebrex[®]); cetuximab (Erbix[®]); clorambucilo (Leukeran[®]); cisplatino (Platinol[®]); cladribina (Leustatin[®], 2-CdA[®]); clofarabina (Clolar[®]); ciclofosfamida (Cytoxan[®], Neosar[®]); ciclofosfamida (Cytoxan Injection[®]); ciclofosfamida (CytoxanTablet[®]); citarabina (Cytosar-U[®]); citarabina liposomal (DepoCyt[®]); dacarbacina (DTIC-Dome[®]); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen[®]); Darbeopetina alfa (Aranesp[®]); daunorrubicina liposomal (DanuoXome[®]); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin[®]); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine[®]); Denileucina difitox (Ontak[®]); dexrazoxano (Zinecard[®]); docetaxel (Taxotere[®]); doxorubicina (Adriamycin PFS[®]); doxorubicina (Adriamycin[®], Rubex[®]); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection[®]); doxorubicina liposomal (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 (Adecil[®]); fulvestrant (Faslodex[®]); gefitinib (Iressa[®]); gemcitabina (Gemzar[®]); ozogamicina de gemtuzumab (Mylotarg[®]); acetato de goserelina (Zoladex Implant[®]); acetato de goserelina (Zoladex[®]); acetato de histrelina (Histrelin implant[®]); hidroxurea (Hydrea[®]); Tiuxetano de Ibritumomab (Zevalin[®]); idarubicina (Idamycin[®]); ifosfamida (IFEX[®]); mesilato de imatinib (Gleevec[®]); interferón alfa 2a (Roferon A[®]); Interferón alfa-2b (Intron A[®]); irinotecan (Camptosar[®]); lenalidomida (Revlimid[®]); letrozol (Femara[®]); leucovorina (Wellcovorin[®], Leucovorin[®]); Acetato de Leuprolide (Eligard[®]); levamisol (Ergamisol[®]); lomustina, CCNU (CeeBU[®]); mecloretamina, mostaza de hidrógeno (Mustargen[®]); acetato de megestrol (Megace[®]); melfalan, L-PAM (Alkeran[®]); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol[®]); mesna (Mesnex[®]); mesna (Mesnex tabs[®]); metotrexato (Methotrexate[®]); metoxsaleno (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 proteína de paclitaxel (Abraxane[®]); palifermina (Kepivance[®]); pamidronato (Aredia[®]); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine)[®]); pegaspargasa (Oncaspar[®]); Pegfilgrastim (Neulasta[®]); disodio pemetrexado (Alimta[®]); pentostatina (Nipent[®]); pipobroman (Vercyte[®]); plicamicina, mitramicina (Mithracin[®]); sodio de porfímero (Photofrin[®]); procarbacin (Maculane[®]); 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[®]); topotecan (Hycamtin[®]); toremifeno (Fareston[®]); Tositumomab (Bexxar[®]); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar[®]); Trastuzumab (Herceptin[®]); tretinoína, ATRA (Vesanoid[®]); Mostaza de Uracilo (UracilMustard Capsules[®]); valrubicina (Valstar[®]); vinblastina (Velban[®]); vincristina (Oncovin[®]); vinorelbina (Navelbine[®]); vorinostat (Zolinza[®]); zoledronato (Zometa[®]); nilotinib (Tasigna[®]) y dasatinib (Sprycel[®]).

La invención también abarca combinaciones con AINE que son inhibidores de COX-2 selectivos. Para los fines de la presente memoria descriptiva los AINE que son inhibidores selectivos de COX-2 se definen como los que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de al menos 100 veces según se mide por la relación de CI_{50} para COX-2 frente a CI_{50} para COX-1 evaluada por ensayos microsomales o celulares. Tales compuestos incluyen, pero sin limitación los desvelados en la Patente de Estados Unidos 5.474.995, Patente de Estados Unidos 5.861.419, Patente de Estados Unidos 6.001.843, Patente de Estados Unidos 6.020.343, Patente de Estados Unidos 5.409.944, Patente de Estados Unidos 5.436.265, Patente de Estados Unidos 5.536.752, Patente de Estados Unidos 5.550.142, Patente de Estados Unidos 5.604.260, Documento U.S. 5.698.584, Patente de Estados Unidos

5.710.140, documento WO 94/15932, Patente de Estados Unidos 5.344.991, Patente de Estados Unidos 5.134.142, Patente de Estados Unidos 5.380.738, Patente de Estados Unidos 5.393.790, Patente de Estados Unidos 5.466.823, Patente de Estados Unidos 5.633.272 y Patente de Estados Unidos 5.932.598, todos los cuales se incorporan por la presente por referencia.

- 5 Los inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en el presente procedimiento de tratamiento son 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y son por lo tanto útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación: parecoxib, CELEBREX[®] y BEXTRA[®] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 Otros ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero sin limitación, endostatina, ukraina, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoyl)fenil]metil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentaosa sulfatado, 7,7-(carbonil-bis[imino-*N*-metil-4,2-pirrolocarbonilimino[*N*-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno disulfonato) y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metil]-2-indolinona (SU5416).

- 15 Como se ha usado anteriormente, "bloqueadores de integrina" se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_5$ a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico tanto a la integrina $\alpha_v\beta_3$ como a la integrina $\alpha_v\beta_5$ y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la integrina o integrinas particulares expresadas en células endoteliales capilares. La expresión también se refiere a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. La expresión también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, y $\alpha_6\beta_4$.

- 25 Algunos ejemplos específicos de inhibidores de tirosina quinasa incluyen *N*-(trifluorometilfenil)-5-metilsoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigel danamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1*H*-diindolo[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]pirrolo[3,4-*ij*][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, ST1571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinmetano sulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazoline, SU6668, ST1571A, *N*-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalacinamina y EMD121974.

- 30 En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de la aparición de necrosis inducida por agentes metilantes de *N*3-adenina selectivos tales como MeOSO₂(CH₂)-lexitropsina (Me-Lex).

- 35 También están abarcados en los presentes procedimientos combinaciones con compuestos distintos de compuestos antineoplásicos. Por ejemplo, combinaciones de los compuestos presentemente reivindicados con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de ciertos tumores malignos. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores activados por proliferador de peroxisoma nuclear γ y δ . La expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su implicación en angiogénesis se ha indicado en la literatura (véase J. Cardiovasc. Pharmacol. (1998) 31: 909-913; J. Biol. Chem. (1999) 274: 9116-9121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. (2000) 41: 2309-2317). Más recientemente, se ha mostrado que los agonistas de PPAR- γ inhiben la respuesta angiogénica a VEGF *in vitro*; tanto maleato de rosiglitazona como de troglitazona inhiben el desarrollo de neovascularización retinal en ratones. (Arch. Ophthalmol. (2001) 119: 709-717). Los ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α incluyen, pero sin limitación, tiazolidinedionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrocil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (desvelado en el documento USSN 09/782,856) y ácido 2(*R*)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcroman-2-carboxílico (desvelado en los documentos USSN 60/235.708 y 60/244.697).

- 50 Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos presentemente desvelados en combinación con agentes antivirales (tales como análogos de nucleósidos incluyendo ganciclovir para el tratamiento de cáncer. Véase documento WO 98/04290.

- Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos presentemente desvelados en combinación con terapia génica para el tratamiento de cáncer. Para una visión de conjunto de estrategias genéticas para tratar cáncer véase Hall y col (Am J Hum Genet (1997) 61: 785-789) y Kufe y col (Cancer Medicine, 5^a Ed, pág. 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). La terapia génica puede usarse para suministrar cualquier gen supresor de tumores. Los ejemplos de tales genes incluyen, pero sin limitación, p53, que puede suministrarse mediante transferencia génica mediada por virus recombinante (véase Patente de Estados Unidos N^o 6.069.134, por ejemplo), 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 (1998) 5(8): 1105-13) e interferón gamma (J Immunol (2000) 164: 217-222).

5 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de resistencia a multifármaco inherente (MDR), en particular MDR asociada con altos niveles de expresión de proteínas transportadoras. Tales inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853, verapamilo y PSC833 (valspodar).

10 Un compuesto de la presente invención puede emplearse junto con agentes anti eméticos para tratar náuseas o emesis, incluyendo emesis aguda, retardada, de fase tardía y anticipatoria, que puede resultar del uso de un compuesto de la presente invención, solo o con radioterapia. Para la prevención o tratamiento de emesis, un compuesto de la presente invención puede usarse junto con otros agentes anti eméticos, especialmente antagonistas del receptor de neuroquinina 1, antagonistas del receptor 5HT₃, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron y zatisetrón, agonistas del receptor GABA_B, tales como baclofen, un corticosteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten y otros tales como los desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiacinas (por ejemplo, proclorperacina, flufenacina, tiordiacina y mesoridacina), metoclopramida o dronabinol. En una realización, un agente anti-emesis seleccionado de un antagonista del receptor de neuroquinina 1, un antagonista del receptor 5HT₃ y un corticosteroide se administra como un adyuvante para el tratamiento o prevención de emesis que puede resultar tras la administración de los presentes compuestos.

20 Los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; Publicaciones de Patente Europea N° EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; Publicaciones de Patente Internacional PCT N° WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 30 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 35 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144; 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y en las Publicaciones de Patente Británica N° 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169 y 2 302 689. 40 La preparación de tales compuestos se describe completamente en las patentes y publicaciones anteriormente mencionadas, que se incorporan en el presente documento por referencia.

45 En una realización, el antagonista del receptor de neuroquinina 1 para su uso junto con los compuestos de la presente invención se seleccionan de: 2-(*R*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(*S*)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1*H*,4*H*-1,2,4-triazolo)metil)morfolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.719.147.

Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un agente útil en el tratamiento de anemia. Tal agente de tratamiento de anemia es, por ejemplo, un activador del receptor de eritropoyesis continuo (tal como epoetina alfa).

50 Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un agente útil en el tratamiento de neutropenia. Dicho agente de tratamiento de neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de neutrófilos tales como un factor de estimulador de colonia de granulocitos humano, (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un fármaco potenciador inmunológico, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.

55 Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento o prevención de cáncer, incluyendo cáncer de hueso, en combinación con bifosfonatos (que se entiende que incluyen bifosfonatos, difosfonatos, ácidos bifosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bifosfonatos incluyen pero sin limitación: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, pirdronato y

tiludronato incluyendo todas y cada una de las sales, derivados, hidratos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por lo tanto, el ámbito de la presente invención abarca los compuestos presentemente reivindicados para su uso en combinación con radiación ionizante y/o en combinación con un segundo compuesto seleccionado de: inhibidores de HDAC, un modulador del receptor de estrógenos, un modulador del receptor de andrógenos, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-protein transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un agente antiviral, un inhibidor de resistencia a multifármaco inherente, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de señalización de proliferación y supervivencia celular, un agente que interfiere con un punto de control de ciclo celular, un agente inductor de apoptosis y un bifosfonato.

El término “administración” y 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 un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos adicionales (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), se entiende que “administración” y sus variantes incluyen cada una la introducción simultánea y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término “composición” abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados y las cantidades especificadas.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en el presente documento significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico.

El término “tratamiento” se refiere al tratamiento de un mamífero aquejado de una condición patológica y se refiere a un efecto que alivia la condición matando las células cancerosas, pero también a un efecto que da como resultado la inhibición del progreso de la afección e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una detención en la velocidad del progreso, alivio de la afección y cura de la afección. También se incluye tratamiento como una medida profiláctica (es decir profilaxis).

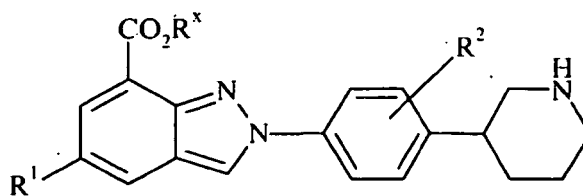
La expresión “farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, adecuado con 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.

El término “accesorio” se refiere al uso de compuestos junto con medios terapéuticos conocidos. Tales 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 de cáncer, que incluyen la clase de venenos de topoisomerasa (por ejemplo topotecan, irinotecan, rubitecan), la mayoría de los agentes alquilantes conocidos (por ejemplo DTIC, temozolamida) y fármacos basados en platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino) usados en el tratamiento de cáncer.

Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en el presente documento.

Son abreviaturas basadas en la descripción de la química y en los ejemplos que siguen: AcCl (cloruro de acetilo); (BzO)₂ (peróxido de benzoilo); Cbz-Cl (bencilclorofornato); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletil-amina); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetil sulfóxido); eq. (equivalente); ES (electropulverización); EtOAc (etil acetato); EtOH (etanol); tamiz mol. (tamices moleculares); HATU [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluoro-fosfato]; MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); MS (espectrometría de masas); MW (microondas); NBS (N-bromosuccinimida); NMMO (N-metilmorfolin-N-óxido); RMN (resonancia magnética nuclear); Pcol (presión de columna); iPrOH (isopropanol); TA (temperatura ambiente); ac. sat. (acuoso saturado); SiO₂ (gel de sílice); y THF (tetrahidrofurano). *t*-BuOH (*tert*-butanol); KOAc (acetato potásico); MW microondas; SCX de columna de SPE IST ISOLUTE[®] (resina de intercambio catiónico de columna de Extracción en Fase Sólida International Sorbent Technology ISOLUTE[®]); SFC (cromatografía de fase crítica/líquida); TBTU O-(1H benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato; y Tcol (temperatura de columna). CDCl₃ (cloroformo de deuterio); CCF (cromatografía en capa fina) y TFA (ácido trifluoroacético).

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IA con amoniaco:

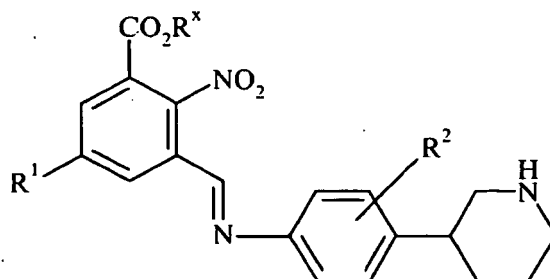


(IA)

5 en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente y R^x es alquilo C_{1-6} , tal como metilo. La reacción se realiza generalmente usando una solución acuosa de NH_3 en un disolvente, tal como THF a aproximadamente $70\text{ }^\circ\text{C}$, en un recipiente de reacción sellado (con precaución). Como alternativa, puede añadirse una base tal como NaOH o KOH para hidrolizar el éster para dar el ácido carboxílico correspondiente (R^x es hidrógeno) seguido de la adición de NH_3 en presencia de agente de acoplamiento, tales como HATU o TBTU y DIPEA en un disolvente tal como DMF, realizándose la reacción a aproximadamente la temperatura ambiente. Como alternativa, el ácido carboxílico puede activarse para formar un anhídrido mixto, por ejemplo usando Boc_2O , y después se hace reaccionar con amonio bicarbonato, generalmente en un disolvente tal como piridina. Como alternativa, el éster puede convertirse en compuestos de fórmula IA usando amoníaco en un disolvente, tal como MeOH a aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$, por ejemplo en un microondas.

El átomo de nitrógeno en el anillo de piperidina en los compuestos de fórmula IA puede protegerse durante la síntesis anterior, por ejemplo por Boc.

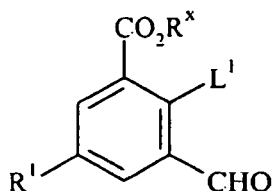
Los compuestos de fórmula IA pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IB con una azida:



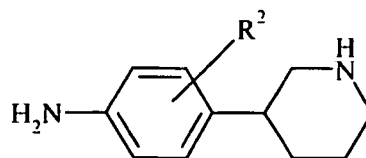
(IB)

15 en la que R^1 , R^2 y R^x son como se han definido anteriormente. Puede usarse una azida, tal como NaN_3 , generalmente en un disolvente tal como DMF de aproximadamente $90\text{ }^\circ\text{C}$ a $140\text{ }^\circ\text{C}$. También puede usarse un aditivo, tal como 2,6-lutidina. La reacción puede realizarse en una atmósfera de nitrógeno.

20 Los compuestos de fórmula IB pueden prepararse por la condensación de un compuesto de fórmula IC con un compuesto de fórmula ID:



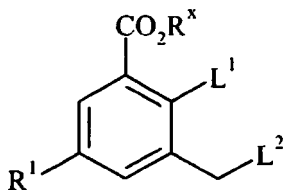
(IC)



(ID)

25 en la que R^1 , R^2 y R^x son como se han definido anteriormente y L^1 es un grupo saliente, tal como nitro o halógeno, por ejemplo flúor. Los procedimientos incluyen condensación en presencia de un agente de deshidrogenación, tal como $MgSO_4$ o tamices moleculares, o calentamiento en un disolvente de alcohol, tal como etanol a reflujo. La reacción puede realizarse en una atmósfera de nitrógeno.

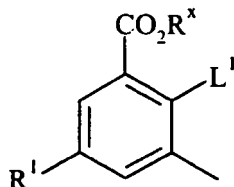
Los compuestos de fórmula IC pueden prepararse oxidando un compuesto de fórmula IE con un agente de oxidación, tal como NMMO:



(IE)

- 5 en la que R^1 , R^x y L^1 son como se han definido anteriormente y L^2 es un grupo saliente, tal como halógeno, por ejemplo bromo, generalmente en un disolvente tal como MeCN a aproximadamente la temperatura ambiente. La reacción puede realizarse en una atmósfera de nitrógeno.

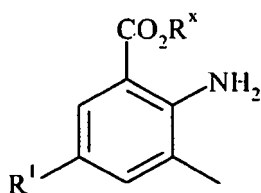
Los compuestos de fórmula IE, en la que L^2 es bromo pueden prepararse oxidando un compuesto de fórmula IF con un agente de bromación, tal como NBS en presencia de un iniciador radical, tal como peróxido de benzoílo:



(IF)

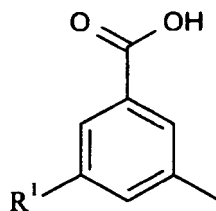
- 10 en la que R^1 , R^x y L^1 son como se han definido anteriormente, generalmente en un disolvente tal como CCl_4 a reflujo. La reacción puede realizarse en una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula IF, en la que L^1 es flúor pueden prepararse por diazotización de un compuesto de fórmula IG:



(IG)

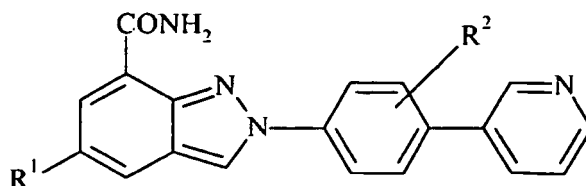
- 15 en la que R^1 y R^x son como se han definido anteriormente seguido de la descomposición de la sal diazonio del intermedio. Por ejemplo, la diazotización puede realizarse usando tetrafluoroborato de nitroso en un disolvente tal como DCM a aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después, la sal tetrafluoroborato de diazonio correspondiente puede aislarse y posteriormente descomponerse a temperaturas elevadas para dar el derivado de fluorobenceno correspondiente (Precaución), tal como por calentamiento a $160\text{ }^\circ\text{C}$ en un disolvente, tal como diclorobenceno.
- 20 Los compuestos de fórmula IF, en la que L^1 es nitro pueden prepararse por nitración de un compuesto de fórmula 1H:



(IH)

en la que R¹ es como se ha definido anteriormente seguido de esterificación. La reacción de nitración puede realizarse en presencia de un nitrato, tal como nitrato potásico y un ácido, tal como ácido sulfúrico a aproximadamente la temperatura ambiente. La etapa de esterificación puede realizarse en condiciones convencionales, tales como por la reacción con un haluro de alquilo de fórmula R^x-X, en la que X es un halógeno, tal como yodo, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, y en un disolvente, tal como DMF a aproximadamente la temperatura ambiente. También puede usarse un alcohol de fórmula R^x-OH junto con un catalizador ácido, tal como HCl generado *in situ* a partir de AcCl/MeOH, a reflujo. Después, puede obtenerse el compuesto de fórmula IF deseado por hidrogenación del compuesto nitro, dando la anilina correspondiente usando hidrógeno y un catalizador, tal como paladio sobre carbono, típicamente en un disolvente alcohólico, tal como MeOH.

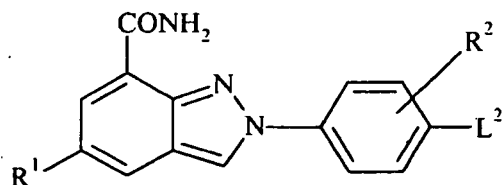
Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula I reduciendo un compuesto de fórmula IJ:



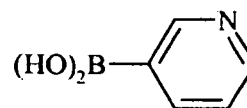
(IJ)

en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente. La reducción puede realizarse en una reacción de Fowler usando un cloruro de acilo, tal como CBz-Cl y un agente reductor, tal como NaBH₄. La hidrogenación sobre paladio sobre carbono completa la reacción y elimina el grupo protector CBz.

Los compuestos de fórmula IJ pueden prepararse por entrecruzamiento de un compuesto de fórmula IK con ácido 3-piridinilborónico de fórmula IL:



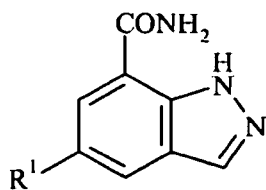
(IK)



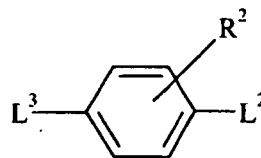
(IL)

en la que R¹, R² y L² son como se han definido anteriormente. La reacción se realiza generalmente en condiciones de acoplamiento de Suzuki, tales como usando catalizadores, tales como Pd₂(dba)₃ y tri(terc-butil)fosfina junto con una base, tal como carbonato sódico y disolventes, tales como DMF y agua a aproximadamente 90 °C.

Los compuestos de fórmula IK pueden prepararse por condensación de un compuesto de fórmula IM con un compuesto de fórmula IN:



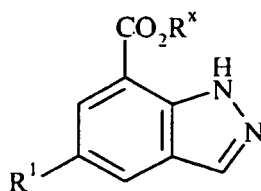
(IM)



(IN)

en la que R^1 , R^2 y L^2 son como se han definido anteriormente y L^3 es un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo flúor, generalmente en un disolvente, tal como DMF a aproximadamente 180 °C en un microondas. También puede añadirse una base, tal como K_2CO_3 .

- 5 Los compuestos de fórmula IM pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IO:



(IO)

en la que R^1 y R^x son como se han definido anteriormente, con una base tal como KOH o NaOH a aproximadamente la temperatura ambiente para hidrolizar el éster para dar el ácido carboxílico correspondiente (R^x es hidrógeno) seguido de la adición de NH_3 en presencia de agentes de acoplamiento, tales como HATU, DIPEA y TBTU en un disolvente, tal como DMF, realizándose la reacción a aproximadamente la temperatura ambiente.

10

Los compuestos de fórmula IO pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula IG por acetilación del grupo anilina con reactivos tales como cloruro de acetilo en un disolvente, tal como 1,2-DCE a aproximadamente 55 °C. Después, la ciclación para dar el indazol deseado puede realizarse por tratamiento con nitrito sódico en ácido, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, generalmente en presencia de un codisolvente, tal como tolueno y agua aproximadamente a 0 °C.

15

Cuando la síntesis de intermedios y materiales de partida no se describe, estos compuestos están disponibles en el mercado o pueden fabricarse a partir de compuestos disponibles en el mercado mediante procedimientos convencionales o por extensión de la síntesis que se ha descrito anteriormente, esquemas y Ejemplos en el presente documento.

- 20 Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en otros compuestos de fórmula I mediante procedimientos conocidos o por procedimientos descritos en la síntesis anterior, esquemas y Ejemplos en el presente documento.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas que se describen en el presente documento puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M.; Wiley Interscience, 1999 y Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme, 1994. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando el grupo protector Boc (terc-butoxicarbonilo) o bencilcarbonilo está presente, puede eliminarse mediante la adición de disolventes tales como, TFA, DCM y/o MeCN a aproximadamente la temperatura ambiente. El compuesto también puede hidrogenarse usando procedimientos convencionales, tales como tratamiento con un catalizador, tal como Pd/C, en un disolvente tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno. También puede añadirse EtOAc en presencia de HCl y 1,4-dioxano para eliminar el grupo protector Boc o bencilcarbonilo, a aproximadamente la temperatura ambiente.

25

30

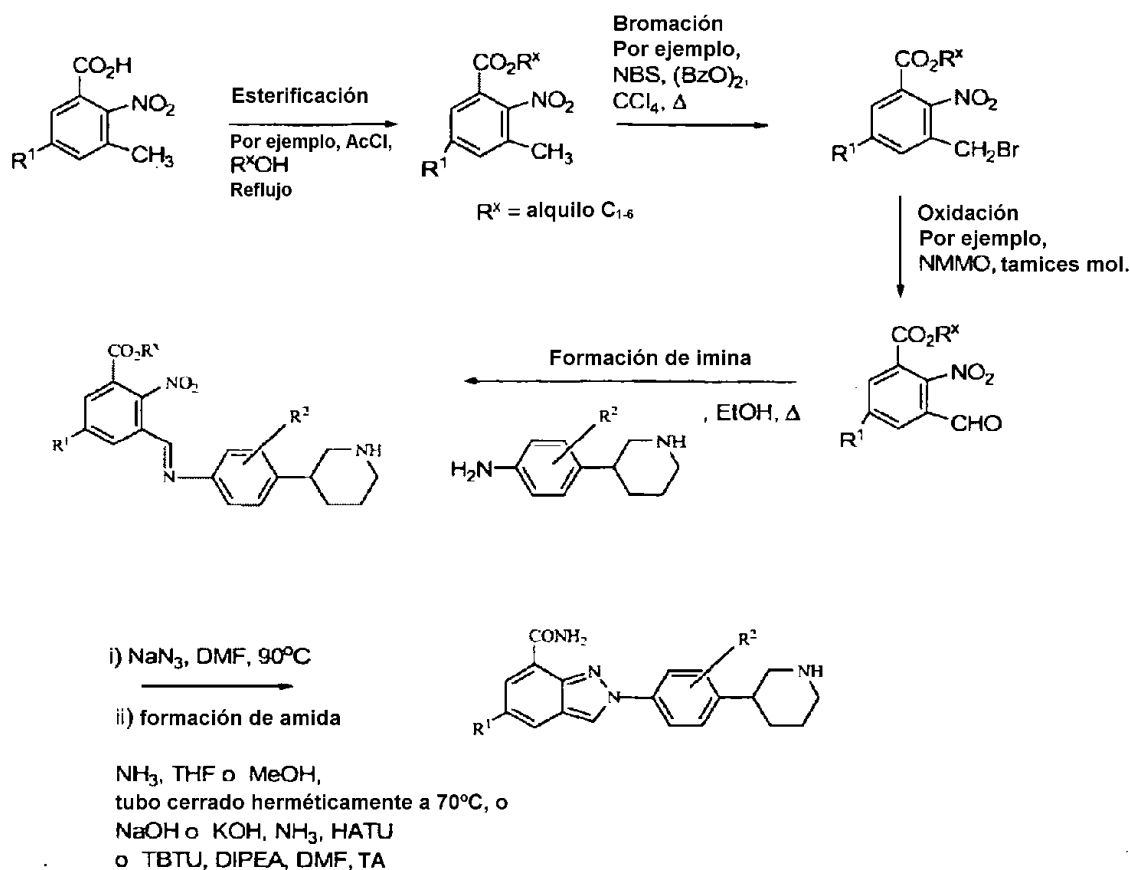
Los compuestos de esta invención se prepararon de acuerdo con los siguientes esquemas. Todas las variables de las fórmulas son como se han definido anteriormente.

- 35 Cuando los compuestos de la presente invención tienen centros quirales, los enantiómeros pueden separarse en las mezclas racémicas mediante procedimientos de separación convencionales, tales como usando SFC, HPLC quiral o

resolución con ácidos quirales. La separación puede realizarse en cualquier etapa del procedimiento fabricando los compuesto de formula I. Por lo tanto, la separación puede realizarse en la etapa final, o como alternativa, los intermedios pueden separarse y después utilizarse enantiómeros particulares en reacciones posteriores para producir los productos deseados.

5 Esquema 1

Se muestra un procedimiento para sintetizar derivados de los compuestos de esta invención en el **esquema 1**, de esta manera se preparan los 2H-indazoles sustituidos usando una ruta sintética similar a la que se describe en el documento WO 2005/066136. Tras la conversión inicial del derivado ácido 2-nitro-3-metilbenzoico en el éster correspondiente, la bromación radical del grupo metilo usando reactivos tales como N-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo produce el derivado de bromuro bencílico clave. La oxidación de este bromuro bencílico para dar el benzaldehído correspondiente puede realizarse por ejemplo, usando el N-óxido de N-metilmorfolina y tamices moleculares. Tras la condensación del aldehído con una amina, el cierre del anillo puede realizarse por tratamiento tratando el intermedio clave con azida sódica a temperatura elevada para introducir el átomo de nitrógeno final y la extrusión resultante de nitrógeno para proporcionar el anillo indazol. También puede añadirse una base, tal como lutidina a esta reacción. La conversión final de éster en la amida primaria produce los derivados deseados. Esto puede realizarse calentando el éster en una solución de amoníaco o por conversión en el ácido carboxílico correspondiente y después mediante el acoplamiento de amida.

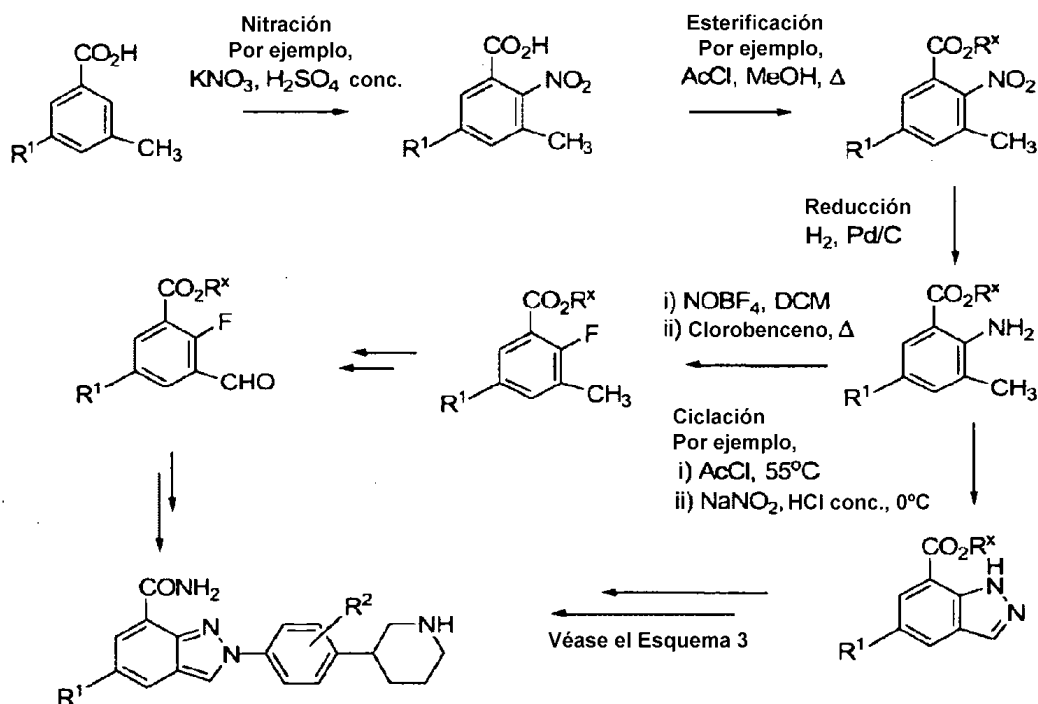


Esquema 1

20 Esquema 2

A continuación se muestra una variación del **esquema 1** en el **esquema 2** y permite la introducción de sustituyentes en los núcleos de indazol. Cuando los derivados de ácido nitrobenzoico requeridos no están disponibles en el mercado pueden prepararse a través de nitración de los derivados de ácido benzoico correspondientes, por ejemplo, usando nitrato potásico en ácido sulfúrico concentrado. Las manipulaciones sintéticas como se han descrito anteriormente permiten la formación de la anilina que puede ciclarse para dar el indazol por acetilación en primer lugar del indazol y ciclación con nitrito sódico en HCl ácido concentrado a 0 °C. Como alternativa, la anilina puede diazotizarse con tetrafluoroborato de nitroso y sal tetrafluoroborato de diazonio descompuesta a temperaturas elevadas para dar el derivado de difluorobenceno correspondiente mediante una reacción de Schiemann (Precaución). Después la secuencia sintética tal como se ha descrito en **esquema 1** permite la oxidación del grupo

metil bencílico para dar el aldehído correspondiente y la elaboración de los derivados de indazol deseados por acoplamiento con una (hetero)anilida y ciclación con azida sódica.

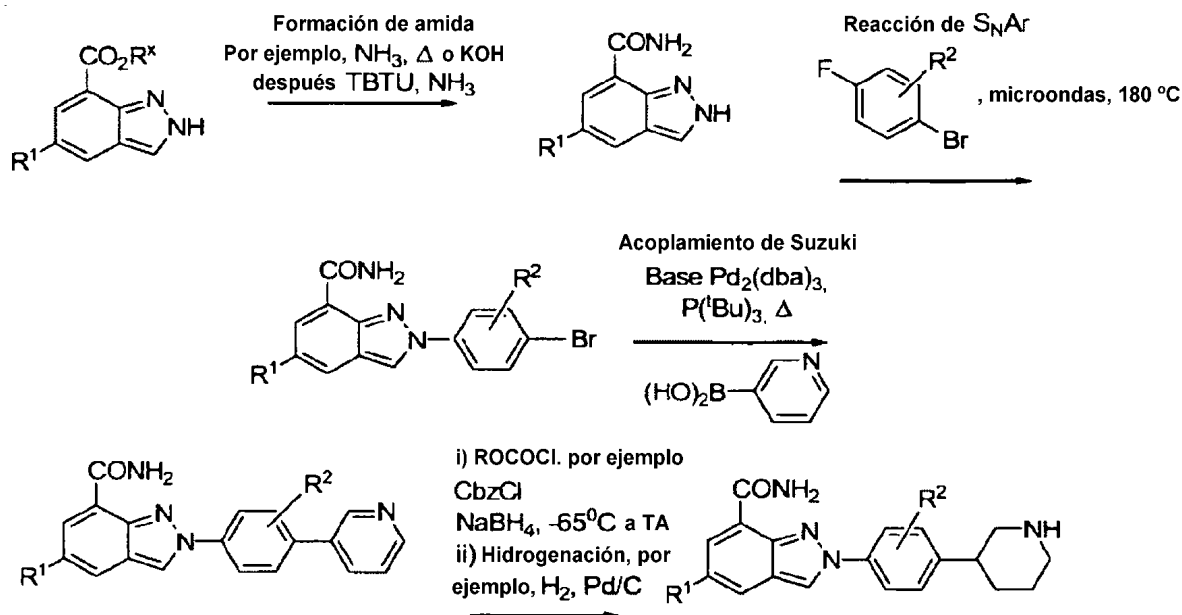


Esquema 2

5 **Esquema 3**

Un procedimiento alternativo implica la funcionalización del indazol en una etapa posterior como se muestra en el **esquema 3**. Aquí, el éster de indazol se convierte en primer lugar en la carboxamida correspondiente y se somete a sustitución aromática nucleófila del bromuro de fluoro(hetero)aromático. Esto permite la preparación de un derivado de bromuro que puede entre acoplarse en condiciones de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, usando tri(terc-butil)fosfina y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalizador en presencia de una base, tal como carbonato sódico. Después, la conversión al resto piperidina deseado se realiza mediante una reacción de Fowler usando un cloruro de acilo, tal como CBz-Cl y un agente reductor, tal como NaBH_4 . La reacción de hidrogenación final puede producir los derivados de piperidina correspondientes.

10



Esquema 3

Ensayo de PARP-1 SPA

- 5 Los compuestos ejemplificados descritos en el presente documento se ensayaron en este ensayo y se descubrió que tenían un valor de Cl_{50} de menos de $5\text{ }\mu\text{M}$, particularmente menos de 50 M .

Reactivos de Trabajo

Tampón de ensayo: Tris 100 mM pH 8, MgCl_2 4 mM , espermina 4 mM , KCl 200 mM , Nonidet P-40 $0,04\%$.

Mezcla Enzimática: Tampón de ensayo ($12,5\text{ }\mu\text{l}$), DTT 100 mM ($0,5\text{ }\mu\text{l}$), PARP-1 (5 nM , Trevigen 4668-500-01), H_2O (hasta $35\text{ }\mu\text{l}$).

- 10 **Mezcla de Dinucleótido nicotinamida-adenina (NAD)/ ADN:** [^3H -NAD] (250 uCi/ml , $0,4\text{ }\mu\text{l}$, Perkin-Elmer NET-443H), NAD ($1,5\text{ mM}$, $0,05\text{ }\mu\text{l}$, SIGMA N-1511), NAD biotinilado ($250\text{ }\mu\text{M}$, $0,03\text{ }\mu\text{l}$, Trevigen 4670-500-01), timo de ternero activado (1 mg/ml , $0,05\text{ }\mu\text{l}$, Amersham Biosciences 27-4575), H_2O (hasta $10\text{ }\mu\text{l}$).

Mezcla de desarrollo: Perlas de estreptavidina SPA (5 mg/ml , Amersham Biosciences RPNQ 0007) disueltas en EDTA 500 mM .

- 15 **Diseño Experimental**

La reacción se realiza en una microplaca de 96 pocillos con un volumen final de $50\text{ }\mu\text{l/pocillo}$. Añadir $5\text{ }\mu\text{l}$ de DMSO 5% /solución de compuesto, añadir mezcla de enzima ($35\text{ }\mu\text{l}$), comenzar la reacción añadiendo mezcla de NAD/ADN ($10\text{ }\mu\text{l}$) e incubar durante 2 horas a TA. Detener la reacción añadiendo mezcla de desarrollo ($25\text{ }\mu\text{l}$) e incubar 15 minutos a TA. Medir usando un instrumento TOP COUNT de Packard.

- 20 **Ensayo de Proliferación en células HeLa silenciadas para BRCA-1.**

Abreviaturas:

IMDM (Medio de Dulbecco Modificado por Iscove); RPMI (Medi Roswell Park Memorial Institute); MOI (multiplicidad de infección); GFP (proteína verde fluorescente); PBS (Solución Salina Tamponada con Fosfato); FCS (suero de ternero fetal); y DMEM (Medio de Eagle Modificado por Dulbecco).

- 25 Los compuestos de la presente invención también se ensayaron en un ensayo antiproliferativo en células HeLa BRCA1wt y BRCA1-(shRNA) en pares coincidentes. El ensayo muestra que los inhibidores de PARP son capaces de mostrar selectividad con inhibición del crecimiento de las células deficientes en BRCA. Los compuestos mostraron CC_{50} menores de $5\text{ }\mu\text{M}$ en células deficientes en BRCA1 y una selectividad mayor de 10 veces sobre las células competentes para BRCA.

El ensayo se basa en la capacidad de las células vivas para convertir un colorante redox (resazurina) en un producto final fluorescente (resofurina). La cantidad de resofurina producida es directamente proporcional al número de células.

Líneas celulares:

5 **HeLa shBRCA1-GFP** – Estas son células HeLa transducidas a una MOI de 100 con un Lentivirus que contiene un ARNph frente a BRCA-1 y un casete de expresión para GFP. El silenciamiento de BRCA-1 es mayor del 80% según se evalúa mediante análisis de Taqman y las células expresan de forma estable GFP.

HeLa THM-GFP – Estas son células HeLa transducidas a una MOI de 100 con un vector de control que no expresa ningún ARNph.

10 **Protocolo**

- Sembrar 300 células/pocillo en placa negra de 96 pocillos en 90µl de Medio de cultivo*:

- Incubar 4 horas a 37 °C, CO₂ 5%

- Añadir 10 µl/pocillo del compuesto 10X (DMSO 5% en H₂O)

- Incubar durante 168 horas a 37 °C, CO₂ 5 %

15 - Añadir 10 µl de solución Celltiter Blue (Promega, G8081) prediluida 1:1 en PBS1x

- Incubar la mezcla durante 45' a 37 °C, CO₂ 5 %

- Incubar 15' a TA en la oscuridad

- Leer la placa en el fluorímetro ex: 550 nm; em: 590 nm

20 *Medio de Cultivo: DMEM (GIBCO, 41966-029), FCS 10% (GIBCO, 10106-169), Penicilina-Estreptomicina 0,1 mg/ml (GIBCO, 15140-114), L-Glutamina 2mM (GIBCO, 3042190)

Ensayo de Proliferación en líneas celulares deficientes en BRCA de forma natural.

También se demostró que los compuestos de la presente invención inhiben la proliferación de líneas celulares deficientes en BRCA-1 (MDA-MB-436) y BRCA-2 (CAPAN-1) de forma natural con CC₅₀ menores de 5 micromolar.

Ensayo de Proliferación

25 Las células se siembran en una placa de 96 pocillos a 700 células/pocillo en 100 µl del medio apropiado/pocillo*. Al día siguiente, se añaden diluciones en serie del compuesto en un volumen final de 200 µl/pocillo. Cada dilución se ensaya por triplicado.

30 Seis días después, se estima la viabilidad celular usando Ensayo de Viabilidad Celular CellTiter-Blue de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega). Las placas se leen en el lector de microplaca Fusion Alpha (Packard Bioscience).

Para líneas celulares de baja proliferación (es decir CAPAN-1), la proliferación se ensaya 14 días después de añadir los compuestos y cambiar el medio una vez el día 7 (se aspiran 170 µl de medio por pocillo y se reemplazan con 170 µl de medio fresco que contiene los compuestos).

* Medio de Cultivo:

35 MDA-MB-436: RPMI (GIBCO), FBS 10 % (CO₂ 5%)

CAPAN-1: IMDM (GIBCO), FBS 20 % (CO₂5%)

Los compuestos ensayados en un modelo *in vivo* de oncología mostraron un nivel significativo de actividad.

EJEMPLO PREPARATIVO

EJEMPLO A

40 **2-Fenil-2H-indazol-7-carboxamida (A6)**

Etapa 1: 3-Metil-2-nitrobenzoato de metilo (A1)

A una suspensión de ácido 3-metil-2-nitro-benzoico (1,0 equiv.) en MeOH (0,4 M) a 0 °C se le añadió gota a gota AcCl (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a reflujo. El disolvente se redujo al vacío y el residuo

se disolvió en EtOAc, se lavó varias veces con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y salmuera y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente dio **(A1)** en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 7,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,53-7,42 (2H, m), 3,89 (3H, s), 2,36 (3H, s). EM (EN) C₉H₉NO₄ requiere: 195, observado: 218 (M+Na)⁺.

5 **Etapa 2: 3-(Bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo (A2)**

Una mezcla de **(A1)** (1,0 equiv.), (BzO)₂ (0,06 equiv.) y NBS (1,18 equiv.) en CCl₄ (0,2 M con respecto a **A1**) se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 12 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con DCM, se concentró a presión reducida mientras se cargaba seca sobre SiO₂. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ usando 10:90 de EtOAc/éter de petróleo, produciendo el **(A2)** deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 7,93 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,7 Hz), 4,43 (2H, s), 3,88 (3H, s). EM (EN) C₉H₈BrNO₄ requiere: 273: 275, observado: 242:244 (M-MeO)⁺, 227:229 (M-NO₂)⁺.

15 **Etapa 3: 3-Formil-2-nitrobenzoato de metilo (A3)**

A una mezcla de **(A2)** (1,0 equiv.) y 4 Å de tamices mol. (15 g) en MeCN (0,2 M) a TA se le añadió NMMO (2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se lavó con H₂O, HCl 1 N y salmuera y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente dio **(A3)** en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 9,96 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,9 Hz), 3,93 (3H, s). EM (EN) C₉H₇NO₅ requiere: 209, observado: 208 (M-H)⁻.

20 **Etapa 4: 2-Nitro-3-[(fenilimino)metil]benzoato de metilo (A4)**

Una mezcla de **(A3)** (1,0 equiv.) y anilina (1,05 equiv.) en EtOH (0,2 M) se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de N₂ durante 2 h hasta que el análisis por TLC reveló que se había completado la reacción (Hexano/EtOAc = 75:25). La evaporación del disolvente dio **(A4)** en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 8,51 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,41 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,16 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,94 (3H, s).

25 **Etapa 5: 2-Fenil-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (A5)**

Una mezcla de **(A4)** (1,0 equiv.) y NaN₃ (1,05 equiv.) en DMF seca (0,3 M) se agitó a 90 °C durante una noche en una atmósfera de N₂. El producto en bruto se redujo al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de EtOAc/éter de petróleo de 10:90 a 40:60, produciendo el **(A5)** deseado en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 8,50 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,96-7,90 (3H, m), 7,49 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,4 Hz), 4,03 (3H, s). EM (EN) C₁₅H₁₂N₂O₂ requiere: 252, observado: 253 (M+H)⁺.

30 **Etapa 6: 2-Fenil-2H-indazol-7-carboxamida (A6)**

El éster **(A5)** se calentó en una mezcla de THF y una solución ac. al 32% de NH₃ a 70 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. Los disolventes se redujeron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de EtOAc/éter de petróleo de 30:70 a 50:50, produciendo el **(A6)** deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 9,33 (1H, s), 8,56 (1H, s a), 8,16 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,08-8,00 (2H, m), 7,88 (1H, s a), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,50 (1H, t, 7,4 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,9 Hz). EM (EN) C₁₄H₁₁N₃O requiere: 237, observado: 238 (M+H)⁺.

EJEMPLOS REPRESENTATIVOS

EJEMPLO 1

Cloruro de 3-[4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil]piperidinio (B4)

45 **Etapa 1: 3-[4-[(3-(Metoxicarbonil)-2-nitrofenil]metileno)amino]fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (B1)**

(B1) se preparó siguiendo el procedimiento general indicado para el Ejemplo Preparativo A, etapa 4 usando **A3** y 3-(4-aminofenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo hasta que el análisis por TLC reveló que se había completado la reacción (éter de petróleo:EtOAc = 4:1) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 2-[4-[1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-3-il]fenil]-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (B2)

50 **(B2)** se preparó siguiendo el procedimiento general indicado para el Ejemplo Preparativo A etapa 5 y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de EtOAc al 20-40%/éter de petróleo, produciendo el **(B2)** deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz,

CDCl₃, 300 K) δ 8,51 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,30-4,10 (2H, m), 4,00 (3H, s), 2,85-2,70 (3H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 1,83-1,75 (1H, m), 1,73-1,53 (2H, m solapado a la señal de H₂O), 1,48 (9H, s). EM (EN) C₂₅H₂₉N₃O₄ requiere: 435, observado: 436 (M+H)⁺.

5 **Etapa 3: 3-{4-[7-(Aminocarbonil)-2H-indazo]-2-il}fenil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (B3)**

(B2) se calentó en NH₃ 7 N en MeOH (0,1 M) en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días a 60 °C. Los disolventes se redujeron al vacío y el producto en bruto se purificó por trituración con Et₂O, dando el (B3) deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 9,04 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31-7,22 (1H, m solapado a la señal de CDCl₃), 5,95 (1H, s a), 4,40-4,05 (2H, m), 2,90-2,70 (3H, m), 2,15-2,00 (1H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,75-1,50 (2H, m solapado a la señal de H₂O), 1,48 (9H, s). EM (EN) C₂₄H₂₈N₄O₃ requiere: 420, observado: 421 (M+H)⁺.

10 **Etapa 4: Cloruro de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio (B4)**

A una solución agitada de (B3) (1,0 equiv.) en EtOAc (0,2 M) se le añadió una solución de HCl 4 N/1,4-dioxano (10,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por la trituración con Et₂O, produciendo el (B4) deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ 300 K) δ 9,32 (1H, s), 9,12 (1H, s a), 8,87 (1H, s a), 8,55 (1H, s a), 8,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,06 (1H, J = 7,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, s a), 7,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,4, 7,0 Hz), 3,43-3,27 (2H, m), 3,17-3,03 (2H, m), 3,00-2,85 (1H, m), 2,00-1,70 (4H, m). EM (EN) C₁₉H₂₁ClN₄O requiere: 320, observado: 321 (M+H)⁺.

20 **EJEMPLO 2**

2-{4-[(3R)-Piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida (C1) y 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida (C2)

El ejemplo 1, B4 se separó por SFC quiral (columna: Chiralpak AS-H, 1 x 25 mm, flujo: 10 ml/min, T_{col}: 35C, P_{col}: 100 bar, modificador: 55% (1^oPrOH + Et₂NH al 4%)), usando CO₂ como eluyente supercrítico, produciendo ambos enantiómeros puros.

El primer enantiómero eluido (C1), tiempo de retención (SFC): 4,80 min, se obtuvo en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 9,28 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,88 (s a, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,4, 7,2 Hz), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,75-1,47 (m, 4H). EM (EN) C₁₉H₂₀N₄O requiere: 320, observado: 321 (M+H)⁺. La base libre se convirtió en cloruro de (3R)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio y la rotación óptica se midió: [α]²⁰_D = +133,3 (c 0,15, MeOH).

El segundo enantiómero eluido (C2), tiempo de retención (SFC): 6,51 min, se obtuvo en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 9,28 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,88 (s a, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,4, 7,2 Hz), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,75-1,47 (m, 4H). EM (EN) C₁₉H₂₀N₄O requiere: 320, observado: 321 (M+H)⁺. La base libre se convirtió en cloruro de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio y se midió la rotación óptica: [α]²⁰_D = -137,9 (c 0,145, MeOH).

35 **EJEMPLO 3**

Trifluoroacetato de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-5-fluoro-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio (D4)

40 **Etapa 1: 5-Fluoro-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (D1)**

A una solución de Ejemplo 4, E3 (1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (0,1 M) se le añadió AcCl (5 equiv.) y se calentó a 55 °C durante 2 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida.

El sólido de color blanco se disolvió en tolueno/agua (5/1, 0,1 M). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió HCl (10 equiv., 37%). Después, se añadió lentamente y en porciones NaNO₂ (10 equiv.) y la mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C. La fase orgánica se lavó con agua (3 x), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida.

Después, la solución amarilla en tolueno (0,1 M) se calentó durante 2 h a 90 °C. La evaporación de tolueno proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color rojo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 13,37 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,6 Hz, J = 2,5 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,6 Hz, J = 2,5 Hz), 3,66 (3H, s). EM (EN+) C₉H₇FN₂O₂ requiere: 194, observado: 195 (M+H)⁺.

50

Etapa 2: 5-Fluoro-1H-indazol-7-carboxamida (D2)

(D1) se disolvió en dioxano/agua (1/1, 0,1 M) y se añadió KOH (1,5 equiv.). Después de agitar 12 h a TA, los disolventes se retiraron a presión reducida. El sólido de color blanco se usó sin purificación para el acoplamiento posterior.

- 5 El ácido carboxílico se disolvió en DMF (0,1 M) y se añadió TBTU (1,5 equiv.) a 0 °C. Después de 15 min, se añadieron DIPEA (2,0 equiv.) y amoníaco (3,0 equiv., 0,5 M en dioxano) y la mezcla se agitó 36 h a TA. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ (3 x) y salmuera (2 x). La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 1-20%/DCM, produciendo (D2) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) C₈H₆FN₃O requiere: 179, observado: 180 (M+H)⁺.

Etapa 3: 2-(4-Bromofenil)-5-fluoro-2H-indazol-7-carboxamida (D3)

A una solución de D2 (1,0 equiv.) en DMF (0,2 M) K₂CO₃ (1,3 equiv.) y 4-bromofluorobenceno (10,0 equiv.) se le añadieron y la mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas a 180 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera; se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente dio (D3) que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50-70%/éter de petróleo, obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 9,34 (1H, s), 8,50 (1H, s a), 8,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,03 (1H, s a), 7,90-7,80 (4H, m). EM (EN+) C₁₄H₉BrFN₃O requiere: 334/336, observado: 335/337 (M+H)⁺.

- 15

Etapa 4: 5-Fluoro-2-(4-piridin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida (D4)

Una mezcla de (D3) (1,0 equiv.) y ácido piridina-3-borónico (1,3 equiv.) en DMF (1,0 M) junto con una solución 2 N de Na₂CO₃ (2,0 equiv.) se desgasificó con una corriente de Ar durante 30 min. Se añadieron ^tBu₃PH⁺ BF₄⁻ (0,05 equiv.) y Pd₂(dba)₃ (0,05 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió DCM y la fase orgánica se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y salmuera y se secó (Na₂SO₄). La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50-90%/éter de petróleo y después MeOH al 10%/DCM, obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 9,40 (1H, s), 9,01 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,63 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,57 (1H, s a), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,10 (1H, s a), 8,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,88-7,82 (2H, m), 7,54 (1H, dd, J = 7,8, 4,8 Hz). EM (EN) C₁₉H₁₃FN₄O requiere: 332, observado: 333 (M+H)⁺.

- 20
- 25

Etapa 5: 3-{4-[7-(Aminocarbonil)-5-fluoro-2H-indazol-2-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo (D5)

A una solución agitada de (D4) en MeOH seco (0,2 M) se le añadió NaBH₄ (1,2 equiv.) y después gota a gota Cbz-Cl (1,2 equiv.) a -65 °C. La reacción se dejó alcanzar la TA durante una noche y después se interrumpió con H₂O. Se concentró MeOH a presión reducida y se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente dio (D5) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN) C₂₇H₂₅FN₄O₃ requiere: 472, observado: 473 (M+H)⁺.

- 30

Etapa 6: Trifluoroacetato de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-5-fluoro-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio (D6)

A una solución de (D5) (1,0 equiv.) en MeOH (0,2 M) se le añadieron Pd al 10%/C (0,05 equiv.) y HCl (1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 48 h. Después, la mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando (D6) que se purificó por RP-HPLC de fase inversa (columna: C18), usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (TFA al 0,1%) como eluyentes, las fracciones deseadas se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (D6) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN, 300 K) δ 9,28 (1H, s), 8,89 (1H, s a), 8,60-8,50 (2H, m), 8,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, s a), 7,90-7,70 (2H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,40-3,30 (2H, m), 3,20-2,80 (3H, m), 2,00,1,90 (2H, m), 1,80-1,70 (2H, m), EM (EN) C₁₉H₁₉FN₄O requiere: 338, observado: 339 (M+H)⁺.

- 35
- 40

EJEMPLO 4**Trifluoroacetato de 5-fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida (E6)****Etapa 1: Ácido 5-fluoro-3-metil-2-nitrobenzoico (E1)**

A una solución de ácido 3-fluoro-5-metilbenzoico (1,0 equiv.) en H₂O₄ conc. se le añadió lentamente KNO₃ (1,1 equiv.) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se vertió lentamente en agua enfriada con hielo. Después de agitar hasta que el hielo se fundió por completo, el precipitado blanco se filtró, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida. El sólido de color blanco se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 14,08 (1H, s a), 7,65 (2H, m), 2,30 (3H, s).

- 50

Etapa 2: 5-Fluoro-3-metil-2-nitrobenzoato de metilo (E2)

A una solución de **(E1)** y carbonato de cesio (1,5 equiv.) en DMF (0,25 M) a TA se le añadió yoduro de metilo (1,0 equiv.). Después de que la mezcla se agitara durante 18 h, se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 7,63 (2H, m), 3,83 (3H, s), 2,29 (3H, s).

5 **Etapa 3: 2-Amino-5-fluoro-3-metilbenzoato de metilo (E3)**

Una mezcla de **(E2)** (1,0 equiv.) y Pd/C (10% p/p) en MeOH (0,25 M) se agitó durante 3 d a TA en una atmósfera de H_2 (1 atm). La mezcla se filtró a través de Celite® y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido de color blanco se usó sin purificación adicional en la etapa posterior. RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 7,29 (1H, dd, $J = 9,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 9,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz), 6,36 (2H, s a), 3,78 (3H, s), 2,11 (3H, s).

10 **Etapa 4: 2,5-Difluoro-3-metilbenzoato de metilo (E4)**

15 A una solución de **(E3)** (1,0 equiv.) en DCM seco (0,4 M) a 0°C se le añadió en porciones tetrafluoroborato de nitrosonio (1,3 equiv.). Después de 1 h a 0°C , se añadió diclorobenceno seco (120 equiv.) y la reacción se calentó lentamente a 160°C mientras se retiró por destilación DCM. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a TA, se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x). Después del secado sobre MgSO_4 , los disolventes se retiraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 1-10%/éter de petróleo, produciendo **(E4)** en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ 7,42 (1H, m), 7,06 (1H, m), 3,92 (3H, s), 2,30 (3H, d, $J = 2,3$ Hz).

Etapa 5: 2,5-Difluoro-3-formilbenzoato de metilo (E5)

20 **(E5)** se preparó a partir de **E4** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo Preparativo A etapas 2 y 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida EtOAc al 1-20%/éter de petróleo, produciendo un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO, 300 K) δ 10,19 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,98 (1H, m), 7,86 (1H, m), 3,89 (3H, s). EM (EN+) $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_3$ requiere: 200, observado: 201 (M+H) $^+$.

Etapa 6: Trifluoroacetato de 5-fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida (E6)

25 **(E5)** se convirtió en el indazol correspondiente usando 3-(4-amino-2-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo Preparativo A etapas 4 y 5.

30 El 2-{4-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-3-fluorofenil}-5-fluoro-2H-indazol-7-carboxilato de metilo resultante se convirtió adicionalmente en la carboxamida correspondiente por tratamiento con KOH (1,3 equiv.) en dioxano/agua (0,1 M) durante 12 h a TA. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El ácido carboxílico se disolvió en DMF (0,1 M) y se disolvió TBTU (1,5 equiv.). Después de 15 min, se añadieron DIPEA (2,0 equiv.) y amoniaco (3,0 equiv., 0,5 M en THF) y la solución se agitó durante 36 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y después la fase orgánica se lavó con una solución ac. sat. NaHCO_3 y salmuera. Después de la evaporación del disolvente el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación.

35 Para la desprotección, el producto en bruto se disolvió en TFA/DCM (0,1 M) y se agitó durante 3 h a TA. La evaporación del disolvente dio un residuo que se purificó por HPLC de fase inversa (columna: C18), proporcionando el compuesto del título **(E6)**. RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 9,34 (1H, s), 8,90 (1H, m), 8,61 (1H, m), 8,49 (1H, s), 8,18 (1H, dd, $J = 11,6$ Hz, 2,0 Hz), 8,05 (2H, m), 7,81 (2H, m), 7,63 (1H, m), 3,34 (3H, m), 3,13 (1H, m), 2,94 (1H, m), 1,95-1,76 (4H, m). EM (EN+) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ requiere: 356, observado: 357 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 5

4-Metilbencenosulfonato de (3S)-3-[4-[7-(Aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil]piperidinio (F4)

40 **Etapa 1: (3S)-3-[4-[(IE)-[3-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]metileno]amino]fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (F1)**

(F1) se preparó a partir de A3 y (3S)-3-(4-aminofenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado por la resolución de 3-(4-aminofenil)-piperidina con 2 equivalentes de ácido L-dibenzoil tartárico en MeOH y la posterior Boc-protección) como se ha descrito en el Ejemplo 1, B1.

45 **Etapa 2: Ácido 2-{4-[(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxílico (F2)**

50 **(F1)** (1 equiv.) y azida sódica (1 equiv.) se suspendieron en DMF (0,25 M), en estado inerte y se añadió 2,6-lutidina (1,0 equiv.). La mezcla se calentó a una temperatura interna de 110°C durante 20 horas. La solución de color pardo resultante se enfrió a 20°C y THF y se añadió una solución acuosa al 25% en peso de LiCl. Las fases se separaron y el producto orgánico se lavó tres veces más con una solución acuosa al 25% en peso de LiCl. A la solución orgánica anterior se le añadió NaOH de 2,0 M (10 equiv.), la mezcla se calentó a 35°C durante 20 horas antes de la refrigeración a 20°C y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una mezcla de HCl ácido 2,0 M y

salmuera, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera y se concentró, dando (**F2**) que no se purificó adicionalmente.

Etapa 3: (3S)-3-{4-[7-(Aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (F3)

- 5 **F2** se disolvió en DCM (0,35 M) y se añadieron carbonato de di terc-butilo (1,3 equiv.) y piridina (1,0 equiv.) a TA. Después de 30 minutos, se añadió bicarbonato de amonio (1,3 equiv.) y la agitación continuó durante 20 horas. Se añadió HCl 1 M (5 ml/g), las fases se separaron, la fase orgánica se lavó dos veces con agua y se concentró, dando un volumen bajo. El compuesto en bruto (**F3**) se filtró a través de una capa de sílice y después se cristalizó en metil terc-butil éter.

Etapa 4: 4-Metilbencenosulfonato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio (F4)

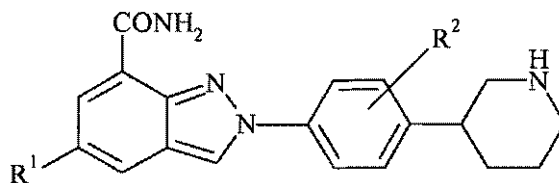
- 10 **F3** se disolvió en THF (0,15 M) y se añadió agua (5% en comparación con THF). Se añadió ácido para-tolueno sulfónico monohidrato (2,2 equiv.) y la mezcla se calentó a 66 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar la sal sólida deseada se aisló por filtración y se confirmó que era un monohidrato (**F4**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 9,34 (1H, s); 9,20 (1H, s ancho), 8,58 (1H, s), 8,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,05 (2H, ddd, J = 1,2, 7,2, 16,8 Hz), 7,93 (1H, s), 7,52 (4H, dd, J = 8,8, 16,8 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 6,8, 8,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8 Hz), 3,48 (3H, m), 3,10 (2H, m), 2,90 (1H, m); 2,30 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,75 (2H, m).

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos anteriores:

Ejemplo	Nombre	MW	M+H ⁺	Procedimiento de Ejemplo
6	Trifluoroacetato de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio	320	321	1
7	5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida	338	339	3
8	Cloruro de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio	320	321	2
9	Cloruro de (3R)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio	320	321	2
10	(R)-5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida	338	339	2
11	(S)-5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida	338	339	2
12	(R)-5-Fluoro-2-{3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil}-2H-indazol-7-carboxamida	356	357	2
13	(S)-5-Fluoro-2-{3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil}-2H-indazol-7-carboxamida	356	357	2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I:



(I)

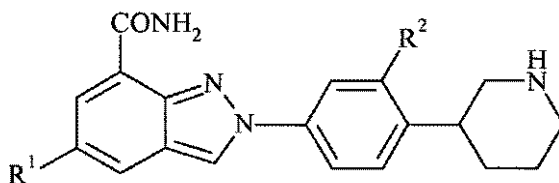
en la que:

5 R¹ es hidrógeno o flúor; y

R² es hidrógeno o flúor;

o sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula II:

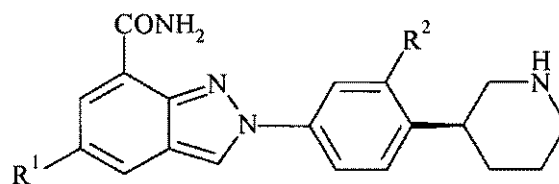


(II)

10 en la que R¹ y R² son como se ha definido en la reivindicación 1;

o sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula III:

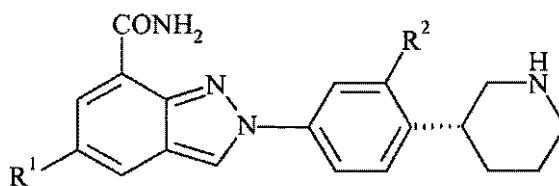


(III)

en la que R¹ y R² son como se ha definido en la reivindicación 1;

15 o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula IV:



(IV)

en la que R^1 y R^2 son como se ha definido en la reivindicación 1;

o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un compuesto de cualquier reivindicación previa en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o flúor.

5 6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida;

2- {4-[(3R)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida;

2- {4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida;

5-fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida;

10 5-fluoro-2- {4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida;

5-fluoro-2- {4-[(3R)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida;

5-fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida;

5-fluoro-2- {3-fluoro-4-[(3R)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida;

5-fluoro-2- {3-fluoro-4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil} -2H-indazol-7-carboxamida;

15 y sales, tautómeros, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un compuesto de la reivindicación 6 que es:

2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 6 que es:

20 2-{4-[(3R)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 6 que es:

2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación previa o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antineoplásico para administración simultánea, separada o secuencial.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de

afecciones que pueden aliviarse por la inhibición de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

- 5 14. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer, enfermedades inflamatorias, lesiones de reperfusión, afecciones isquémicas, apoplejía, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, enfermedades vasculares distintas de enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, infección retroviral, daño retinal o senescencia de la piel y daño de la piel inducido por UV.
- 10 15. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer.
16. El uso de la reivindicación 15 en el que el cáncer es un cáncer que es deficiente en actividad reparadora de DSB de ADN dependiente de Recombinación Homóloga (RH).
- 15 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de afecciones que pueden aliviarse por la inhibición de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP).
- 20 18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de cáncer, enfermedades inflamatorias, lesiones de reperfusión, afecciones isquémicas, apoplejía, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, enfermedades vasculares distintas de enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, infección retroviral, daño retinal o senescencia de la piel y daño de la piel inducido por UV.
19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de cáncer.
- 25 20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de cáncer que es deficiente en actividad reparadora de DSB de ADN dependiente de Recombinación Homóloga (RH).