

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 132**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04	(2006.01)	A61K 31/41	(2006.01)
A61K 41/00	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 31/4164	(2006.01)		
C07D 401/02	(2006.01)		
C07D 471/00	(2006.01)		
A61K 49/00	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61N 5/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2007 E 11157696 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2338487**

54 Título: **Tratamiento combinado con inhibidores de PARP**

30 Prioridad:

17.01.2006 US 759445 P
 07.06.2006 US 804112 P
 06.10.2006 US 850042 P
 12.10.2006 US 829261 P
 28.11.2006 US 867518 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.01.2014

73 Titular/es:

ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau, BS

72 Inventor/es:

WERNET, WOLFGANG;
PENNING, THOMAS D. y
GIRANDA, VINCENT L.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 437 132 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

Tratamiento combinado con inhibidores de PARP

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones que comprenden fármacos que tienen actividad anticancerosa aditiva y a procedimientos de tratamiento que utilizan las combinaciones.

10 **Antecedente**

La poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) o la poli (ADP-ribosa) sintasa (PARS) tiene un papel esencial para facilitar la reparación del ADN, controlar la transcripción del ARN, mediar en la muerte celular, y regular la respuesta inmune. Estas acciones hacen de los inhibidores de PARP dianas para un amplio espectro de trastornos. Los inhibidores de PARP han demostrado eficacia en numerosos modelos de enfermedades, particularmente en modelo de lesión de isquemia por reperfusión, enfermedad inflamatoria, enfermedades degenerativas, protección frente a acontecimientos adversos derivados de compuestos citotóxicos, y la potenciación del tratamiento citotóxico contra el cáncer. PARP ha sido indicado también en la infección por retrovirus y de esta manera los inhibidores pueden tener uso en el tratamiento antirretrovírico. Los inhibidores de PARP han sido también eficaces en la prevención de la lesión de isquemia por reperfusión en modelos de infarto de miocardio, ictus, otros traumas neurales, trasplante de órganos, así como en la reperfusión del ojo, el riñón, el intestino y el músculo esquelético. Los inhibidores han sido eficaces en enfermedades inflamatorias tales como artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación del SNC tal como MS y encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveítis. Los inhibidores de PARP han mostrado también beneficios en algunos modelos de enfermedad degenerativa que incluyen diabetes (así como en sus complicaciones) y enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de PARP pueden mejorar la toxicidad hepática tras una sobredosis de acetaminofeno, las toxicidades cardíacas y renales derivadas de los agentes antineoplásicos basados en doxorubicina y platino, así como en lesiones cutáneas secundarias debidas a mostazas de azufre. En diversos modelos de cáncer, los inhibidores de PARP han mostrado potenciar la radiación y la quimioterapia aumentando la apoptosis de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis, y prolongando la supervivencia de los animales que soportan el tumor.

Resumen de la invención

La presente invención describe un inhibidor de PARP potente específico en combinación con radioterapia para su uso en el tratamiento de tumores del SNC.

Descripción detallada de los dibujos

La Figura 1 muestra los datos generados a partir de la administración única y combinada del compuesto 2-(N-propilpiperidin-4-il) benzimidazol-4-carboxamida y radioterapia.
 La Figura 2 muestra los datos generados a partir de la administración única y combinada de A-861695 y TMZ en ratas con melanoma de murino.
 La Figura 3 muestra los datos generados a partir de la administración única y combinada de A-861695 y TMZ en ratas con gliosarcoma ortotópico.
 La Figura 4 muestra los datos generados a partir de la administración única y combinada de A-861695 y carboplatino.
 La Figura 5 muestra los datos generados a partir de la administración única y combinada de A-861695 y cisplatino en el modelo de xenoinjerto de carcinoma de mama MX-1 en ratones lampiños.
 La Figura 6 muestra los datos generados a partir de la administración única y combinada de ácido valproico y radioterapia.
 La Figura 7 muestra la tasa de supervivencia de ratones con xenoinjertos de meduloblastoma intracerebelar tras haber sido tratados con TMZ y ABT-888 en combinación y como agentes individuales.
 La Figura 8 muestra la tasa de supervivencia de ratones con xenoinjertos de meduloblastoma intracerebelar tras haber sido tratados con TMZ y ABT-888 en combinación y como agentes individuales.
 La Figura 9 muestra los resultados de la administración de diferentes cantidades de combinaciones de TMZ y ABT-888 para la LLA de linfocitos T de HSB.
 La Figura 10 muestra los resultados de la administración de diferentes cantidades de combinaciones de TMZ y ABT-888 para LLA de linfocitos pre-B de JM1.
 La Figura 11 muestra los resultados de la administración de diferentes cantidades de combinaciones de TMZ y ABT-888 para células de LMA primaria de P115.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona la administración de 2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con radioterapia para su uso en el tratamiento del cáncer o en la inhibición del crecimiento tumoral en un mamífero, donde el cáncer es un tumor del

SNC.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir el crecimiento tumoral en un mamífero que necesita de forma reconocida dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de 2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, y radioterapia.

Definiciones

Las valencias adecuadas se mantuvieron para todos los restos y combinaciones de los mismos de los compuestos de la presente invención.

Tal como se usa a lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados

El término "leucemia", tal como se usa en el presente documento significa leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica o leucemia mieloide crónica

El término "A- 861695", y el término "ABT- 888" tal como se usa en el presente documento es el compuesto 2- [(2R)-2-metilpirrolidin-2- il]- 1H- benzimidazol- 4- carboxamida.

El término "ABT- 472", tal como se usa en el presente documento significa el compuesto 2-(N- propilpiperidin- 4-il) benzimidazol- 4-carboxamida.

El término "alqueno" tal como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2- propenilo, 2- metilo- 2- propenilo, 3- butenilo, 4- pentenilo, 5- hexenilo, 2- heptenilo, 2- metilo- 1- heptenilo, y 3- decenilo.

El término "alcoxi" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alcoxialquilo" tal como se usa en el presente documento significa al menos un grupo alcoxi, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto de molécula parental mediante un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo adjunto al resto de molécula parental mediante un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento.

El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc- butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2, 2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término "alquilcarbonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxi" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilcarbonilo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi, y terc-butilcarboniloxi.

El término "alquiltio" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquiltio, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, terc-butiltio, y hexiltio.

El término “alquiltioalquilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquiltio, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, pero no se limitan a, metiltiométilo y 2-(etiltio) etilo.

5 El término “alquinilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

10 El término “arilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo.

15 Los grupos arilo de la presente invención pueden sustituirse opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_E R_F$, y $(NR_E R_F)$ carbonilo.

20 El término “arilalquilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1- metil-3-fenilpropilo, y 2- naft-2-iletilo.

25 El término “cáncer” tal como se usa en el presente documento, significa crecimiento de células tumorales que interfiere con el crecimiento de células sanas.

El término “carbonilo” tal como se usa en el presente documento significa un grupo $-C(O)-$.

El término “carboxi” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CO_2H$.

30 El término tumor del SNC, tal como se usa en el presente documento, significa un tumor del sistema nervioso central (SNC), que incluye glioma del tronco encefálico, craneofaringioma, meduloblastoma, y meningioma.

El término “ciano” tal como se usa en el presente documento significa un grupo $-CN$.

35 El término “cicloalquilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos, los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

40 Los grupos cicloalquilo de la presente invención están sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, $-NR_E R_F$, and $(NR_E R_F)$ carbonilo.

45 El término “cicloalquilalquilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-cicloheptilbutilo.

50 El término agente citotóxico tal como se usa en el presente documento significa una sustancia que es potencialmente genotóxica, oncogénica, mutagénica, teratogénica o de cualquier manera peligrosa para las células; utilizada comúnmente en referencia a fármacos antineoplásicos que dañan o destruyen selectivamente las células en división.

55 El término “formilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-C(O)H$.

El término “halo” o “halógeno” tal como se usa en el presente documento, significa $-Cl$, Br , $-I$ o $-F$.

60 El término “haloalcoxi” tal como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo alcoxi, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

65 El término “haloalquilo” tal como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

- El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un anillo de heteroarilo monocíclico o un anillo de heteroarilo bicíclico. El anillo de heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros tiene dos dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S. el anillo de 6 miembros tiene tres dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en N, O, y S. El anillo de heteroarilo bicíclico consiste en un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado con un grupo fenilo o el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros está condensado con otro anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los heteroátomos de nitrógeno contenidos en el heteroarilo se pueden oxidar opcionalmente para dar el N-óxido. El heteroarilo se conecta al resto molecular parental mediante cualquier átomo de carbono contenido en el heteroarilo manteniendo a la vez la valencia adecuada. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinnolinilo, furopiridinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo; oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, N-óxido de piridinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo.
- Los grupos heteroarilo de la presente invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_E R_F$, y $(NR_E R_F)$ carbonilo.
- El término “heteroarilalquilo” tal como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, piridinmetilo
- El término “heterociclo” o “heterocíclico” tal como se usa en el presente documento, significa un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico. El anillo heterocíclico monocíclico consiste en un anillo de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de forma independiente entre O, N, y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo heterocíclico bicíclico consiste en un anillo heterocíclico monocíclico condensado con un grupo cicloalquilo o el anillo heterocíclico monocíclico está condensado con un grupo fenilo o el anillo heterocíclico monocíclico está condensado con otro anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo se conecta al resto molecular parental mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno contenido en el heterociclo que contiene a la vez la valencia adecuada. Los ejemplos representativos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolínilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolino sulfona), tiopiranilo, y tritiano.
- Los heterociclos de la presente invención están sustituidos con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_E R_F$, y $(NR_E R_F)$ carbonilo.
- El término “heterocicloalquilo” tal como se usa en el presente documento, significa un heterociclo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento.
- El término “hidroxilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-OH$.
- El término “hidroxialquilo” tal como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo hidroxilo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2- hidroxietilo, 3- hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2- etil-4-hidroxieptilo.
- El término “mamífero”, tal como se usa en el presente documento, significa un tipo concreto de vertebrado.
- El término “mercapto” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-SH$.
- El término “nitro” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-NO_2$.
- El término “no aromático” tal como se usa en el presente documento, significa que un anillo no aromático de 4 miembros contiene cero dobles enlaces, un anillo no aromático de 5 miembros contiene cero o un doble enlace, un anillo no aromático de 6, 7 u 8 miembros contiene cero, uno, o dos dobles enlaces.

El término “NR_AR_B” tal como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_A y R_B, que están adjuntos al resto molecular parental mediante un átomo de nitrógeno. R_A y R_B son cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR_AR_B incluyen, pero no se limitan a, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

5 El término “(NR_AR_B) carbonilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_AR_B, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_AR_B) carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, (metilamino) carbonilo, (dimetilamino) carbonilo, y (etilmetilamino) carbonilo.

10 El término “NR_CR_D” tal como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_C y R_D que están adjuntos al resto molecular parental mediante un átomo de nitrógeno. R_C y R_D son cada uno de forma independiente, hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR_CR_D incluyen, pero no se limitan a, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

15 El término “(NR_CR_D) carbonilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo de NR_CR_D, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_CR_D) carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, (metilamino) carbonilo, (dimetilamino) carbonilo, y (etilmetilamino) carbonilo.

20 El término “(NR_CR_D) carbonilalquilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo (NR_CR_D) carbonilo, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento.

25 El término “(NR_CR_D) sulfonilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_CR_D, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo sulfonilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_CR_D) sulfonilo incluyen, pero no se limitan a, aminosulfonilo, (metilamino) sulfonilo, (dimetilamino) sulfonilo, y (etilmetilamino) sulfonilo.

30 El término “NR_ER_F” tal como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_E y R_F, que están adjuntos al resto molecular parental mediante un átomo de nitrógeno. R_E y R_F son cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR_ER_F incluyen, pero no se limitan a, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

35 El término “(NR_ER_F) carbonilo” tal como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_ER_F, tal como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_ER_F) carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, (metilamino) carbonilo, (dimetilamino) carbonilo, y (etilmetilamino) carbonilo.

40 El término “oxo” tal como se usa en el presente documento, significa un resto =O.

El término radioterapia, tal como se usa en el presente documento, significa exposición a la radiación procedente de una sustancia radioactiva utilizada en el tratamiento de la enfermedad (especialmente el cáncer).

45 El término o abreviatura, TMZ, tal como se usa en el presente documento significa temozolomida.

El término “tratar” tal como se usa en el presente documento, significa al menos sostener, y preferentemente invertir el curso de una enfermedad o acontecimiento fisiológico adverso.

50 Cuando se usa en el anterior u otros tratamientos, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención como un ion híbrido o como una sal farmacéuticamente aceptable. Por una “cantidad terapéuticamente eficaz” del compuesto de la invención se entiende una cantidad suficiente del compuesto para tratar o evitar una enfermedad o trastorno mejorada por un inhibidor de PARP en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Debe entenderse, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención la decidirá el médico a cargo del tratamiento dentro del ámbito de un criterio médico responsable. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico de cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad de la enfermedad, la actividad del compuesto específico empleado, la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, se encuentra comprendido en el alcance de los conocimientos del experto en la técnica las dosis de partida del compuesto a niveles inferiores que la dosis requerida para conseguir el efecto terapéutico deseado y para aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consigue el efecto deseado.

65 Por “sal farmacéuticamente aceptable” se entiende aquellas sales que se encuentran comprendidas en el ámbito de un criterio médico responsable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales

inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar excesiva y están en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la presente invención o por separado haciendo reaccionar el ácido libre de un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado. Los ácidos representativos incluyen, pero no se limitan a acético, cítrico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, butírico, 5 fumárico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, láctico, maleico, metanosulfónico; pamoico, pectínico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, fosfórico, glutámico, y p-toluensulfónico. También, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; dialquil sulfatos de tipo sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y 10 diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo del tipo bromuros de bencilo y fenetilo, Se obtienen por tanto productos solubles en agua o aceite o dispersables.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un 15 vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a una carga sólida, semisólida o líquida, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar no tóxica de cualquier tipo. Las composiciones se pueden administrar por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como en polvos, pomadas, gotas o parches transdérmicos), rectal, o bucal. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento se refiere a modos de administración que incluyen la inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e 20 intraarticular y la infusión.

Las composiciones farmacéuticas para la inyección parenteral comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos 25 estériles para su reconstitución en forma de disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o portadores acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y las mezclas de los mismos adecuadas, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de 30 revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas deseado en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes, y agentes dispersantes. Se puede asegurar la prevención de la acción de microorganismos 35 mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngico, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Se pueden administrar también los compuestos de la presente invención en la forma de liposomas. Como es sabido 40 en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos o de otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las 45 fosfatidil colinas (lecitinas), naturales y sintéticas. Se conocen en la técnica los procedimientos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33 y sig.

La dosis diaria total de las composiciones de la invención que se va a administrar a un ser humano u otro mamífero 50 hospedador en dosis únicas o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal diario y más normalmente de 1 a 300 mg/kg de peso corporal. La dosis, de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal, puede administrarse dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención se nombraron mediante el ACD/ChemSketch versión 5.06 (desarrollada por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se proporcionaron nombres que parecieron ser 55 consistentes con la nomenclatura del ACD.

Determinación de la actividad biológica

Inhibición de PARP

Se adquirieron nicotinamida [2,5',8-3H] adenina dinucleótido y estreptavidina SPA de Amersham Biosciences (Reino Unido), Poli(ADP-Ribosa) polimerasa (PARP) recombinante humana purificada a partir de E. coli y 6-Biotina-17- 65 NAD⁺ se adquirieron de Trevigen, Gaithersburg, MD. NAD⁺, Histona, aminobenzamida, 3-amino benzamida y ADN de timo de ternera (ADNdc) se adquirieron de Sigma, St. Louis, MO. Se obtuvieron oligonucleótidos en forma de

horquilla que contenían la secuencia MCAT de Qiagen. Los oligonucleótidos se disolvieron hasta 1 mM en tampón de hibridación que contenía Tris HCl 10 mM pH 7,5, EDTA 1 mM, y NaCl 50 mM, se incubaron durante 5 min a 95° C, y se realizó un seguimiento mediante hibridación a 45° C durante 45 minutos. Se adquirió histona H1 (95% electroforéticamente pura) de Roche, Indianapolis, IN. Se preparó histona H1 biotinilada tratando la proteína con Sulfo-NHS-LC-Biotina de Pierce Rockford, IL. La reacción de biotinilación se llevó a cabo de forma lenta e intermitente añadiendo 3 equivalentes de Sulfo-NHS-LC-Biotina 10 mM a 100 µM de histona H1 en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,5, a 4° C con vortización suave durante 1 min seguida por posterior incubación a 4° C durante 1 h. Se adquirieron microplacas revestidas con estreptavidina (FlashPlate Plus) de Perkin Elmer, Boston, MA.

Se llevó a cabo el ensayo de PARP 1 en tampón de ensayo PARP que contenía Tris 50 mM pH 8,0, DTT 1 mM, MgCl₂ 4 mM. Las reacciones de PARP contenían 1,5 µM de [³H]-NAD⁺ (1,6 uCi/mmol), 200 nM de histona H1 biotinilada, 200 nM de ADNip, y 1 nM de enzima PARP. Se iniciaron las reacciones añadiendo 50 µl de 2X mezcla de sustrato de NAD⁺ a 50 µl de 2X mezcla de enzima que contenía PARP y ADN. Estas reacciones se terminaron mediante la adición de 1,50 µl de benzamida 1,5 mM (~ 100 veces de su CI50). Se transfirieron 170 µl de mezclas de reacción detenidas a Placas Flash de estreptavidina, se incubaron durante 1 h, y se contaron utilizando un contador de centelleo de microplacas TopCount. Se determinaron los datos de la K_i a partir de las curvas de inhibición a diversas concentraciones de sustrato y se muestran en la Tabla 1 para los compuestos representativos de la presente invención.

Tabla 1
Inhibición de PARP

Compuesto	Inhibición de PARP K _i (nM)
2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	4,3
2-[(2R)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	8
2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida	5,4
2-[(2S),pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-caxboxamida-4 *	28,4
2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	5,1
2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	30,8
2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	7,3
2-(1,2-dimetilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	6,2
2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	49
2-(1-etil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bonzimidazol-4-carboxamida *	6
2-[(2S)-1-propilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	129
2-[(2R)-1-propilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	146
2-(2-metil-1-propilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	18,7
2-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	12,8
2-[(2S)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	19,3
2-(1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	17,5
2-[(2S)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	338
2-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	142
2-(1-ciclobutil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	31,3
2-pirrolidin-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	3,9
2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	3,9
2-(1-propilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	8,1
2-(3-metil-1-propilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	4,2
2-[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	5,2
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	5
2-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	7,4
2-(1-isobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	3,8
2-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida	9,2
2-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	4,4
2-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	6,8

ES 2 437 132 T3

Inhibición de PARP	
Compuesto	Inhibición de PARP K _i (nM)
2-(1-cyodobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	4
2-(1-ciclopentilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	5,5
2-(1-cilopentil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	3,4
2-(1-ciclohexilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	7
2-(1-ciclohexil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	5,8
2-(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	8,2
2-(3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	7,2
2-[1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	14,2
2-[3-metil-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	8,9
2-[1-(2-feniletil)pirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	9,1
2-[3-metil-1-(2-feniletil)pirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	10,5
2-[1-(1-metil-3-fenilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-4-Carboxamida *	13,2
2-[3-metil-1-(1-metil-3-fenilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	12
2-azetidín-2-il-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	34
2-(2-metilazetidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	14,1
2-(1-isopropilazetidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-caxboxamida *	118
2-(1-isopropil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	41,6
2-(1-ciclobutilazetidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	80
2-(1-ciclobutil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	33,3
2-(1-ciclopentilazetidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	176
2-(1-ciclopentil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	31,1
2-(1-ciclohexilazetidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	245
2-(1-ciclohexil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	27,7
2-azetidín-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	6
2-(3-metilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	4,4
2-(1-propilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	14,1
2-(3-metil-1-propilazetidín-3-il)1H-benzimidazol-4-carboxamida *	6,9
2-[1-(cilopropilmetil)azetidín-3-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	19
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	8
2-(1-isobutilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	14,4
2-(1-isobutil-3-metilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	5,6
2-(1-ciclobutilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	16,4
2-(1-ciclobutil-3-metilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	6,1
2-(1-ciclopentilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	14
2-(1-ciclopentil-3-metilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	4
2-(1-ciclohexilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	16
2-(1-ciclohexil-3-metilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	5,6
2-(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	45,6
2-(3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	12,7
2-{1-[(dimetilamino) sulfonil]azetidín-3-il}-1H-benzimidazol-4-calboxamida *	16
2-{1-[(dimetilamino) sulfonil]-3-metilazetidín-3-il}-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	7
2-[(2S)-piperidín-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	46,1
2-[(2R)-piperidín-2-il]-1H-benziraidazol-4-carboxamida *	47,4
2-[piperidín-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	32,2
2-(2-metilpiperidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	4,6
2-(1-propilpiperidín-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	120

Inhibición de PARP	
Compuesto	Inhibición de PARP K _i (nM)
2-(2-metil-1-propilpiperidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	18,7
2- {1-[(dimetilamino) sulfonil]piperidin-4-il) -1H-benzimidazol-4-carboxamida *	31,1
2- {1-[(dimetilamino) sulfonil]-4-metilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	8,8
2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	6,3
2-(1-ciclobutil-4-metilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	9,2
2-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	6
2-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	8
2-(N-propilpiperidin-4-il) benzimidazol-4-carboxamida *	8,6
2-(4-metil-1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	13,5
2-azepan-4-il-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	5,7
2-(4-metilazepan-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	3,3
2-(1-ciclopentilazepan-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	3,9
2-(1-ciclopentil-4-metilazepan-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	7,3
2-(1-ciclohexilazepan-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	4,8
2-(1-ciclohexil-4-metilazepan-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida *	11,9
* no de acuerdo con la presente invención (datos comparativos).	

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de la presente invención.

5 **Ensayo in vivo (no de acuerdo con la presente invención)**

Este estudio se llevó a cabo en ratones lampiños que soportaban tumores HCT-116 en la extremidad. Tres días (-3) antes del comienzo de la radioterapia, se implantaron por vía i.p. a los ratones A-620223 a 0, 6,25, 12,5, o 25 mg/kg/día durante 14 días. El día 0 de partida, los ratones recibieron tratamiento de radiación (2 Gy/día) de 10 dosis solas o en combinación con 3 dosis diferentes de 2-(N-propilpiperidin-4-il) benzimidazol-4-carboxamida.

Como se puede observar a partir de los datos presentados en la Figura 1, la combinación del compuesto 2- (N-propilpiperidin-4- il) benzimidazol- 4- carboxamida, la radioterapia dio como resultado una mejora significativa en la reducción del tamaño del tumor cuando se la comparó con la administración de radioterapia o del compuesto solo como una monoterapia.

Ensayo in vivo (no de acuerdo con la presente invención)

Este estudio se llevó a cabo en ratones con melanoma de murino B165F10. Los ratones se dividieron en seis grupos de tratamiento con 8-10 ratones por grupo. Véase la figura dos para los grupos de tratamiento. Se inyectaron células B16F10 s.c. en ratones C57BL/6 en el día 0. Se inició la dosificación en el día uno. Se administró A-861695 por vía oral, dos veces al día en los días 1-14. En los días 3-7 se administró temozolomida (TMZ) por vía oral, cada día (para los grupos que recibieron TMZ y A-861695, se administró TMZ dos horas después de que se administrara A-861695).

Como se puede observar a partir de los datos presentados en la Figura 2, A-861695, administrada por vía oral, potencia de forma significativa la eficacia de TMZ de una manera dependiente de la dosis. La combinación de A-861695 a 25, 12,5 o 3,1 mg/kg/día por vía oral, dividido dos veces al día en combinación con TMZ a 62,5 mg/kg/día (por vía oral, cada día X5) demostró más eficacia de forma significativa que la monoterapia con TMZ.

Ensayo in vivo

Este estudio se llevó a cabo en 344 ratas Fisher. 9L es una línea de células de glioma de rata trasplantable que produce gliosarcoma ortotópico en 344 ratas Fisher. Debido a que 9L se implantó ortotópicamente, este modelo se puede usar para evaluar la capacidad de un compuesto para que sea eficaz en un entorno donde el fármaco debe cruzar la barrera hematoencefálica. Agentes tales como TMZ, que cruza la barrera hematoencefálica, son más eficaces en este modelo que los agentes que no la cruzan.

Se distribuyeron aleatoriamente las ratas en grupos de tratamiento (11-12 ratas por grupo) de portador, TMZ (17,5 mg/kg/día, por vía oral, cada día) y A-861695 (5, 18, y 50 mg/kg/día, por vía oral, cada dos días) + TMZ (17,5 mg/kg,

por vía oral, cada día). El tratamiento de A-861695 comienza en el día 3 tras la inoculación de células tumorales y continuó durante 13 días. Se administró TMZ desde el día 4 al 8. Se vigiló el crecimiento del tumor longitudinalmente utilizando imagen de resonancia magnética mejorada por contraste (IRM). Se evaluó la supervivencia de animales basándose en la eutanasia humana de ratas que presentaban signos de enfermedad irreversible. En la Figura 3 se muestran los resultados.

Cuando se combinó con TMZ, A-861695 potenció significativamente su actividad antitumoral. A-861695 a 50 mg/kg/día en combinación con TMZ redujo el volumen tumoral (en el día 14) en un 63%, que fue un 44% más que TMZ solo ($p < 0,005$). La combinación de dosis de 18 mg/kg/día o de 50 mg/kg/día de A-861695 con TMZ prolongó también significativamente la supervivencia animal ($p < 0,005$, Prueba de rango logarítmico).

Se evaluó el perfil farmacocinético de A-861695 en ratas que portaban tumores con una concentración de fármaco medida en plasma así como en los tejidos cerebrales y tumorales. Tras múltiples dosis de A-861695 (50 mg/kg/día), la concentración del compuesto 2 horas después de la dosificación (cercana a la $C_{máx}$) fue de $1,36 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$, $0,72 \pm 0,12 \mu\text{g/g}$, y $3,00 \pm 0,16 \mu\text{g/g}$ en tejidos plasmáticos, cerebrales y tumorales, respectivamente. A-861695 presentó una biodisponibilidad mejorada en tejido cerebral en comparación con otros inhibidores de PARP. La administración simultánea de TMZ no altera el perfil de PK en plasma de A-861695.

Ensayo *in vivo* no de acuerdo con la presente invención

Se utilizaron ratones scid en el modelo de xenoinjerto de carcinoma de mama MX-1 para ensayar la capacidad de A-861695 de potenciar la eficacia de los agentes basados en platino. Esta línea celular se derivó de mujeres de 29 años de edad con un carcinoma de mama poco diferenciado. Mix-1 es sensible a los agentes citotóxicos.

Carboplatino, un agente anticanceroso de segunda generación que contiene platino, es actualmente el tratamiento de referencia para tratar cánceres de pulmón, ovario, y cabeza y cuello. Los tumores MX-1 son sensibles al carboplatino. Por tanto, se administró carboplatino a dosis bajas de 5, 10, y 15 mg/kg/día para obtener una ventana experimental adecuada para permitir el examen de potenciación con inhibidores de PARP.

Se distribuyeron de forma aleatoria los ratones en grupos de tratamiento de 8-10 ratones por grupo. Los tumores se hicieron corresponder por tamaño a $\sim 200 \text{ mm}^3$ en el día 16. Se administró A-861695 a 25 mg/kg/día por vía s.c., con minibombas osmóticas (OMP) el día 14 comenzando en el día 17. Se administró carboplatino por vía i.p. en el día 20, 24 y 27. Los datos presentados en la Figura 4 son el promedio \pm S.E.M. de 8-10 ratones por grupo de tratamiento.

En monoterapia, carboplatino produjo una inhibición del tumor dependiente de la dosis. A-861695 administrado a 25 mg/kg/día vía OMP durante 14 días produjo una pronunciada potenciación del carboplatino a 10 y 15 mg/kg/día tal como se reflejó por los volúmenes de los tumores. La combinación de 10 mg/kg/día de carboplatino/PARP provocó una regresión de los volúmenes tumorales a partir del día 26, mientras que la monoterapia con carboplatino solo retrasó el crecimiento del tumor.

Ensayo *in vivo* no de acuerdo con la presente invención

En este estudio, se evaluó la eficacia de A-861695 en combinación con cisplatino en el modelo de xenoinjerto de carcinoma de mama MX-1 en ratones lampiños. Los tumores se hicieron corresponder por tamaño a 100 mm^3 en el día 16 y se inició el tratamiento con el inhibidor de PARP (por vía oral, dos veces al día x8) el mismo día. Se administró una dosis única de cisplatino a 6,0 mg/kg/día por vía i.p. el día 18. En la Figura 5, se muestran los datos, son el promedio \pm S.E.M. de 9 ratones por grupo de tratamiento.

A-861695 indujo una pronunciada potenciación de la actividad del cisplatino. A-861695 a 5, 25, y 50 mg/kg/día en combinación con cisplatino mostró un aumento en las curas (8/9, 8/9 y 6/9 animales, respectivamente, de curas definidas como tumores no medibles al final del ensayo), mientras que la monoterapia de cisplatino tuvo solo 3/9 curas. Este estudio de dosis-respuesta demostró que se alcanzó la máxima potenciación a 5 mg/kg/día de A-861695.

Los solicitantes han descubierto también que los inhibidores de HDAC tales como el ácido valproico se pueden usar para reducir el tamaño del tumor. El ácido valproico cruza la barrera hematoencefálica y está bien estudiado y se tolera con seguridad en niños. El ácido valproico como único agente terapéutico se ha utilizado como agente antitumoral para tumores de adultos y pediátricos, que incluyen neuroblastomas y gliomas. Los solicitantes han encontrado que el ácido valproico puede potenciar los efectos de la radioterapia (véase la figura 6). El inhibidor de parp A-861695 cruza también la barrera hematoencefálica y puede trabajar bien en combinación con ácido valproico.

Dosificación

Los solicitantes han estudiado la dosificación de los compuestos de la forma (I) tal como 2- [(2R)- 2- metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida en seres humanos. Los solicitantes han utilizado el siguiente programa

terapéutico, que se muestra en la tabla 2 cuando se administran ABT-888 y temozolomida. Este protocolo para la dosificación puede ser seguido durante hasta 12 ciclos.

Tabla 2

FARMACO	DÍA								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9-28
Temozolomida		X	X	X	X	X			Descanso y Evaluación
ABT-888	X	X	X	X	X	X	X	X	

5 Los solicitantes utilizaron el siguiente esquema de escalado de dosis, que se muestra en la Tabla 3 para dosificar la temozolomida. Todos los pacientes se iniciaron con el nivel de dosis 1. Los pacientes con leucemia se dosificaron un nivel por debajo del nivel de dosis en estudio con tumores sólidos/del SNC. La Tabla 4 muestra el ajuste de la dosis de temozolomida para los pacientes con tumores sólidos/del SNC. La Tabla 5 muestra el ajuste de dosis de temozolomida para los pacientes con leucemia.

Tabla 3

Esquema de escalado de la dosis de temozolomida	
Nivel de dosis	Dosis
0	125 mg/m ² /día
1	150 mg/m ² /día
2	175 mg/m ² /día
3	200 mg/m ² /día

Tabla 4

Día 29 Recuento de ANC y/o plaquetas	Recuperación	Ajuste de la dosis
500 ≤ ANC < 1000/μl 50.000 ≤ Plt < 100.000/μl	Antes del día 42 a partir del inicio del ciclo previo	Resumir TMZ sin ajuste de dosis
500 ≤ ANC < 1000/μl 50.000 ≤ Plt < 1 100.000/μl	Después del día 42 a partir del inicio del ciclo previo	Reducir la dosis de TMZ en 25 mg/m ² /día
ANC < 500 Pit < 50.000/ml	N.A.	Reducir la dosis de TMZ en 25 mg/m ² /día

15

Tabla 5

Protocolo de tratamiento para continuar si ANC ≥ 500/μl y recuento de plaquetas ≥ 20.000/μl en el día 28
Si ANC ≥ 500/μl y recuento de plaquetas ≥ 20.000/μl en el día 42-> reducir TMZ en 25 mg/m ² /día
Si ANC ≤ 500/μl y/o recuento de plaquetas ≤ 20.000/μl en el día 42 -> médula ósea < 25% de blastos
Posponer tratamiento hasta que ANC ≥ 500/μl y recuento de plaquetas ≥ 20.000/μl
Reducir TMZ en 25 mg/m ² /día

Estudios *in vivo* adicionales

20 En la Figura 7 y 8 se muestra el porcentaje de la tasa de supervivencia de ratones con xenoinjertos de meduloblastoma intracerebelar tras haber sido tratados con TMZ y ABT-888. Tiempo en días.

25 En las Figuras 9-11 se muestran los resultados de la administración y la mejora de la actividad *in vivo* de diferentes cantidades de combinaciones de TMZ y ABT-888, para LLA de linfocitos T de HSB, LLA de linfocitos pre-B de JM1, y células de LMA primaria de P115.

Estos datos muestran el aumento de la toxicidad de TMZ por ABT-888.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de PARP o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el inhibidor de PARP es 2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida, para su uso en el tratamiento del cáncer o en la inhibición del crecimiento tumoral en un mamífero, donde el cáncer es un tumor del SNC, y donde dicho inhibidor de PARP se va a administrar en combinación con radioterapia.
- 5

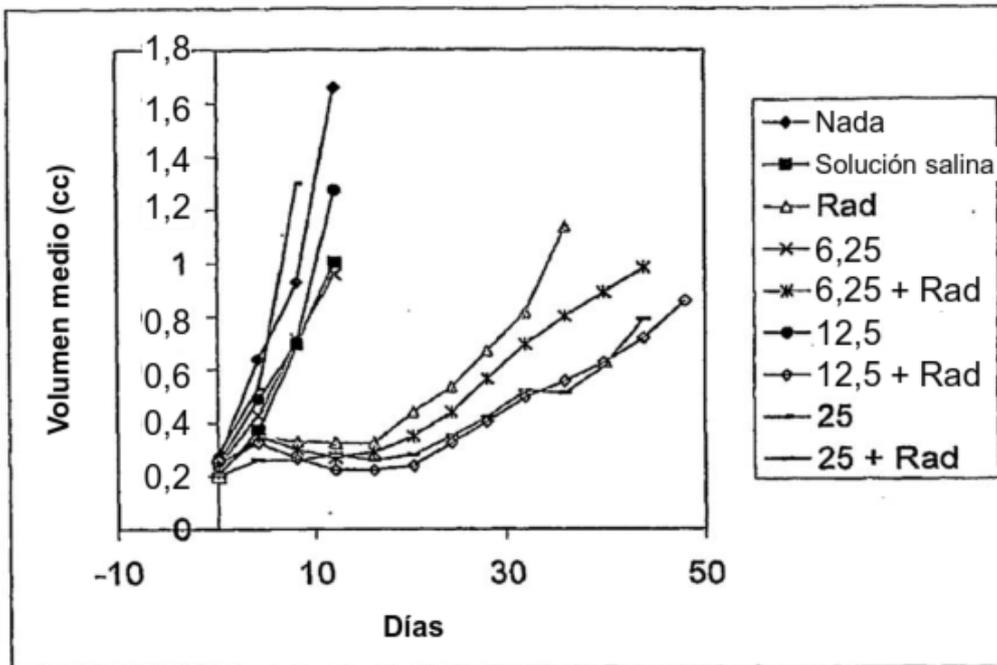


Figura 1

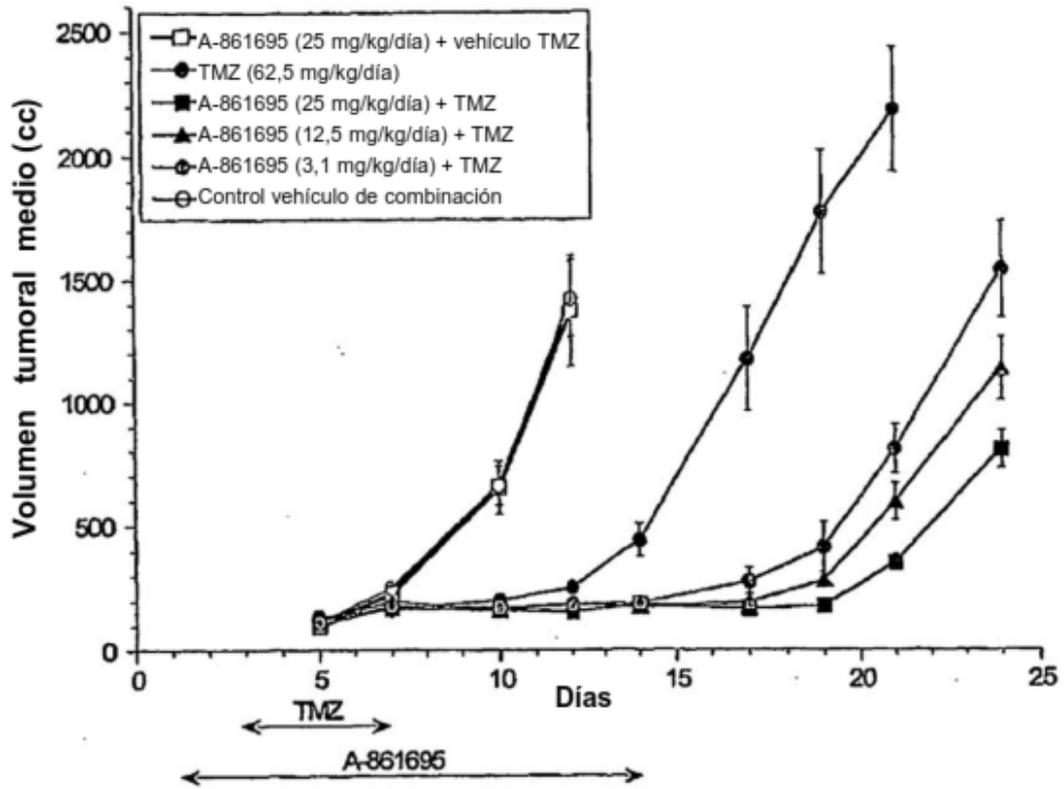


Figura 2

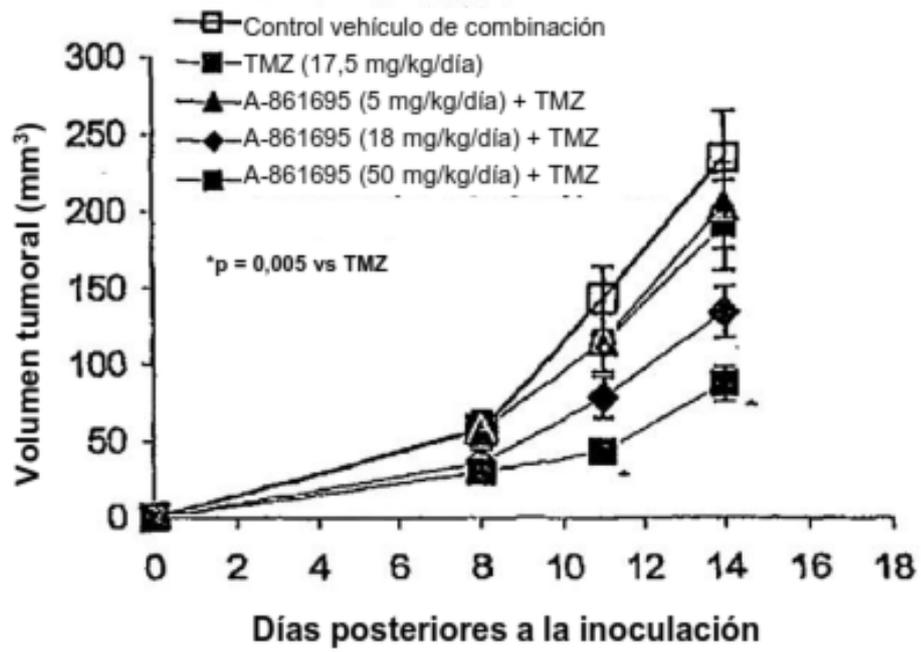


Figura 3

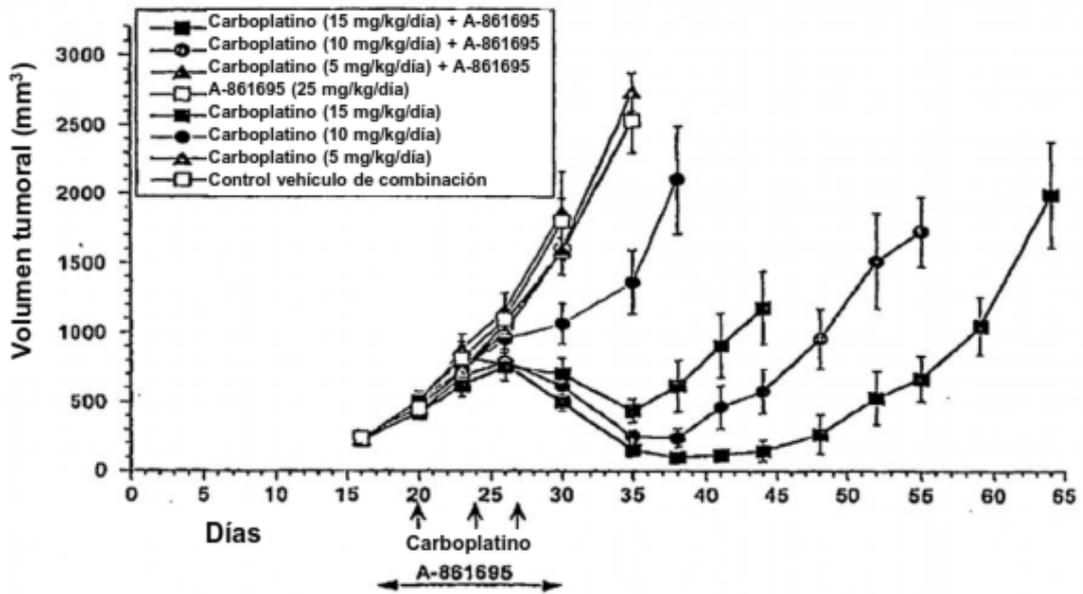


Figura 4

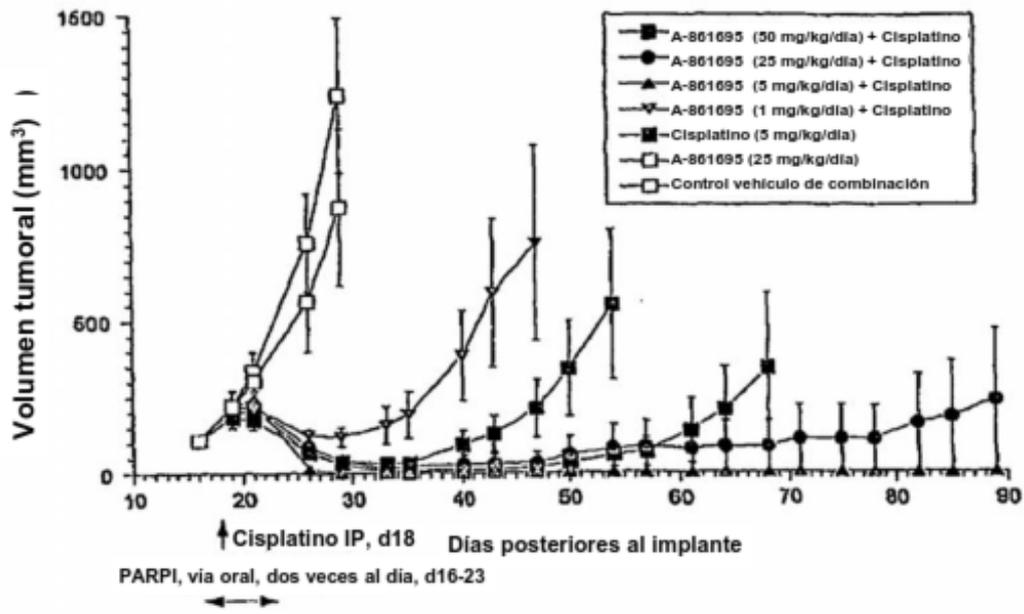


Figura 5

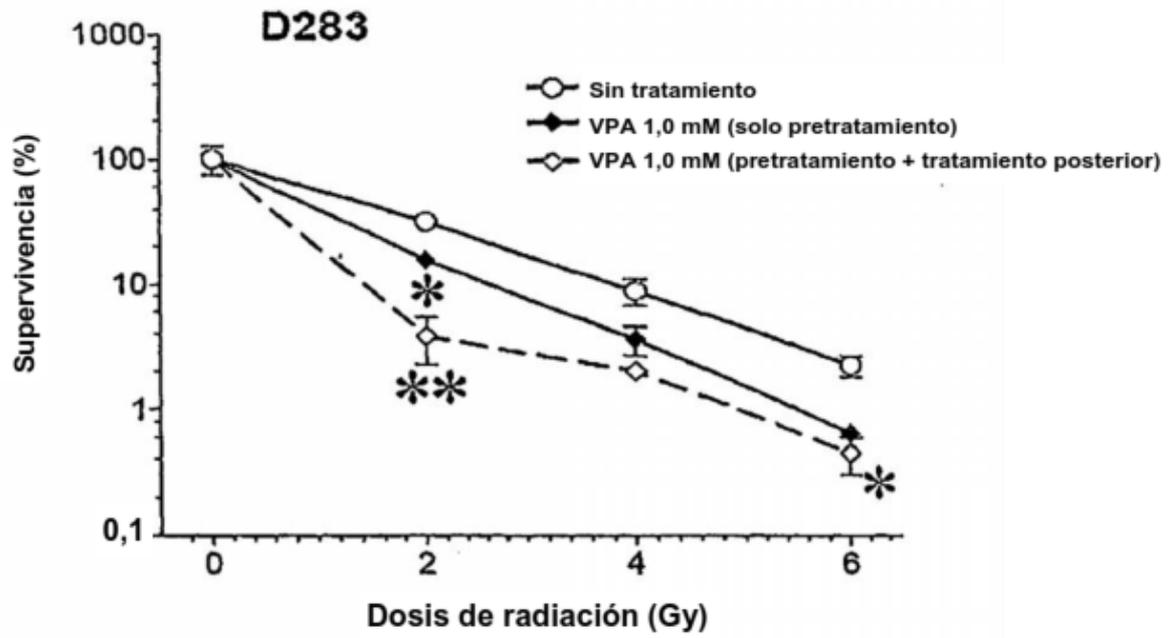


Figura 6

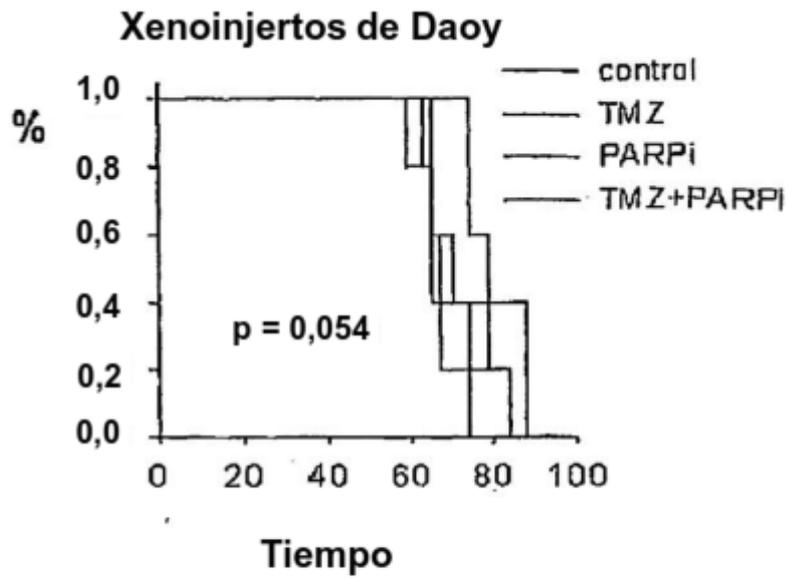


Figura 7

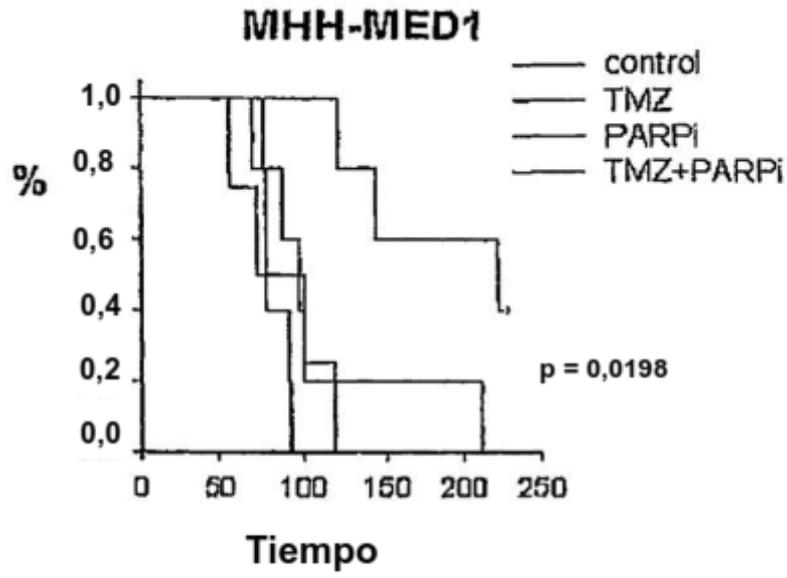


Figura 8

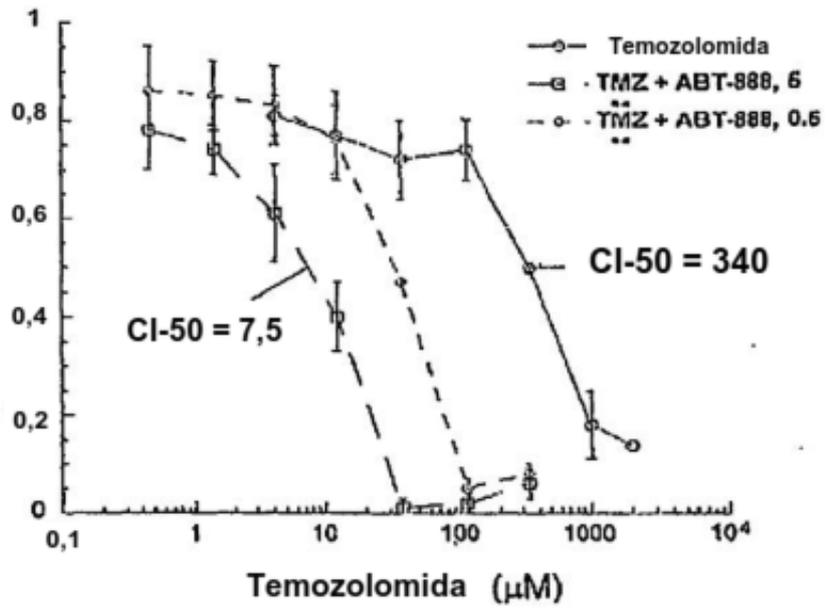


Figura 9

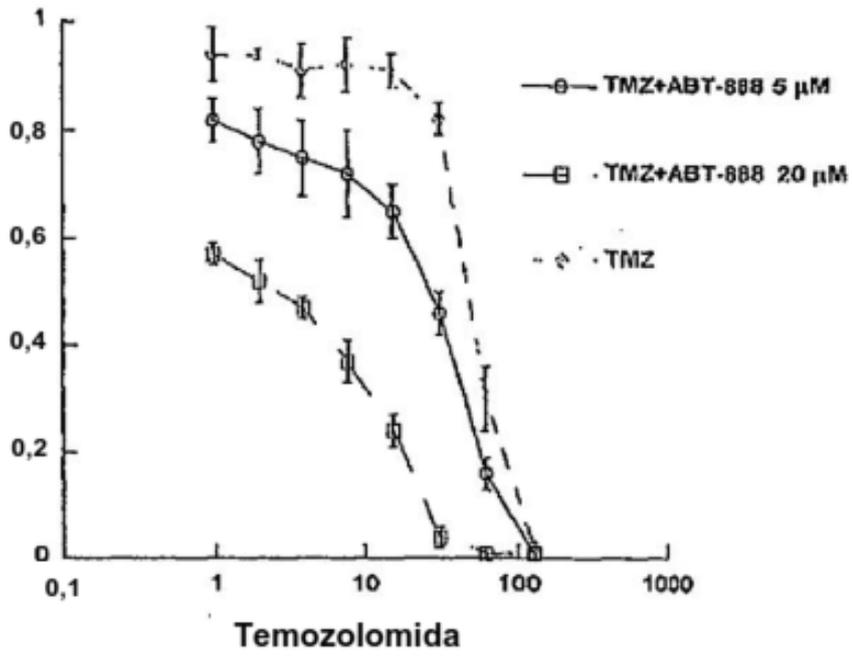


Figura 10

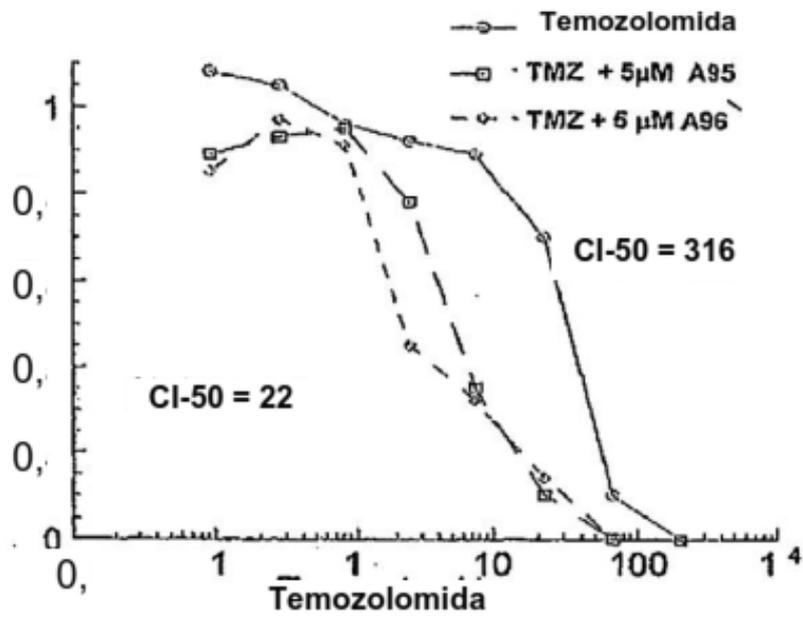


Figura 11