

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 690**

51 Int. Cl.:

C07D 487/06 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2008** **E 08836018 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014** **EP 2209375**

54 Título: **Compuestos inhibidores de PARP, composiciones y métodos de uso**

30 Prioridad:

03.10.2007 US 977115 P

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

08.10.2014

73 Titular/es:

**EISAI INC. (100.0%)
100 TICE BOULEVARD
WOODCLIFF LAKE, NJ 07677, US**

72 Inventor/es:

**XU, WEIZHENG;
DELAHANTY, GREG;
WEI, LING y
ZHANG, JIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 504 690 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

Compuestos inhibidores de PARP, composiciones y métodos de uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de tetraaza fenalen-3-ona que inhiben poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

Antecedentes

10 La presente invención se refiere a inhibidores de la enzima nuclear poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa) polimerasa ["poli(ADP-ribosa) polimerasa" o "PARP", que también se denomina ADPRT (NAD:proteína (ADP-ribosil-transferasa (polimerizante)) y PARS (poli(ADP-ribosa) sintetasa), y proporciona compuestos y composiciones que contienen los compuestos descritos. Además, la presente invención proporciona métodos de uso de los inhibidores de PARP descritos para tratar cáncer.

15 Hay un considerable interés en el desarrollo de inhibidores de PARP como quimiosensibilizadores para uso en terapia contra el cáncer y limitar el daño celular tras isquemia o estrés endotóxico. En particular, la potenciación de la citotoxicidad de temozolomida observada en estudios preclínicos con inhibidores de PARP-1 potentes refleja la inhibición de la reparación por escisión de bases y la citotoxicidad subsiguiente debido al procesamiento incompleto de N⁷-metilguanina y N³-metiladenina. Existe ahora un cuerpo de datos preclínicos que demuestran que la citotoxicidad de temozolomida está potenciada por la coadministración de un inhibidor de PARP ya sea *in vitro* o *in vivo*. Plummer, et al., Clin. Cancer Res., 11(9), 3402 (2005).

20 Temozolomida, un agente metilante del ADN, induce daño al ADN, que se repara mediante reparación por escisión de bases dependiente de O⁶-alquilguanina alquiltransferasa (ATasa) y poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1). La temozolomida es un agente alquilante del ADN monofuncional oralmente disponible usado para tratar gliomas y melanoma maligno. La temozolomida es absorbida rápidamente y sufre ruptura espontánea para formar el monometil triazeno activo, 5-(3-metil-1-triazeno)imidazol-4-carboxamida. El monometil triazeno forma varios productos de metilación del ADN, siendo las especies predominantes N⁷-metilguanina (70%), N³-metiladenina (9%), y O⁶-metilguanina (5%). Excepto que se repare mediante O⁶-alquilguanina alquiltransferasa, la O⁶-metilguanina es citotóxica debido al desemparejamiento con timina durante la replicación del ADN. Esta pérdida de emparejamiento es reconocida en la hebra hija mediante proteínas de reparación desemparejadas y la timina cortada. Sin embargo, excepto que el nucleótido O⁶-metilguanina original en la hebra progenitora se repare mediante eliminación del aducto metílico mediada por ATasa, la timina se puede reinsertar. Rondas inútiles repetitivas de escisión e incorporación de timina opuesta a un nucleótido de O⁶-metilguanina sin reparar provoca un estado de ruptura persistente de la hebra y la rama MutS del sistema de reparación del desemparejamiento señala la detención del ciclo celular G2-M y el inicio de la apoptosis. Los productos de la alquilación de los nucleótidos N⁷-metilguanina y N³-metiladenina cuantitativamente más importantes formados por temozolomida son reparados rápidamente mediante reparación por escisión de bases. Plummer, et al., Clin. Cancer Res., 11(9), 3402 (2005).

35 La quimiosensibilización por inhibidores de PARP no está limitada a temozolomida. Los fármacos citotóxicos, generalmente, o la radiación pueden inducir activación de PARP-1, y se ha demostrado que los inhibidores de PARP-1 pueden potenciar el daño al ADN y los efectos citotóxicos de la quimioterapia y la irradiación. Kock, et al., 45 J. Med. Chem. 4961 (2002). La reparación del ADN mediada por PARP-1 en respuesta a agentes que dañan el ADN representa un mecanismo para la resistencia a fármacos en tumores, y se ha demostrado que la inhibición de esta enzima potencia la actividad de la radiación ionizante y varios agentes antitumorales citotóxicos, incluyendo temozolomida y topotecán. Suto et al., en la patente U.S. n° 5.177.075, describe varias isoquinolinas usadas para potenciar los efectos letales de la radiación ionizante o de agentes quimioterapéuticos sobre células tumorales. Weltin et al., "Effect of 6(5H)-Phenanthridinone, an Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells", Oncol. Res., 6:9, 399-403 (1994), describen la inhibición de la actividad de PARP, la proliferación reducida de células tumorales, y un efecto sinérgico notable cuando células tumorales se co-tratan con un fármaco alquilante. De este modo, PARP-1 es una diana terapéutica potencialmente importante para potenciar terapias contra el cáncer que dañan el ADN.

50 Los inhibidores de PARP también pueden inhibir el crecimiento de células que tienen defectos en la ruta de recombinación homóloga (HR) de la reparación del ADN bicatenario. Véanse Bryant et al., "Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase", Nature 434, 913 (2005); Farmer et al., "Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy", Nature 434, 917 (2005). Este efecto opera sin la presencia de quimiosensibilizadores. *Id.* Estados conocidos asociados con defectos de HR incluyen defectos de BRCA-1, defectos de BRCA-2, y cánceres asociados con anemia de Fanconi. McCabe et al., "Deficiency in the Repair of DNA Damage by Homologous Recombination and Sensitivity to Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition", Cancer Res. 66. 8109 (2006). Las proteínas que se han identificado como asociadas con anemia de Fanconi incluyen FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL, y FANCM. *Id.* Para repasar, véanse Zaremba et al., "PARP Inhibitor Development for Systemic Cancer Targeting", Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 7, 515 (2007) y Lewis et al., "Clinical poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors for the

treatment of cancer”, Curr. Opin. Investigational Drugs 8, 1061 (2007).

Se han descrito grandes números de inhibidores de PARP conocidos en Banasik et al., “Specific Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Synthetase and Mono(ADP-Ribosyl)-Transferase”, J. Biol. Chem., 267:3, 1569-75 (1992), y en Banasik et al., “Inhibitors and Activators of ADP-Ribosylation Reactions”, Molec. Cell. Biochem., 138:185-97 (1994). Sin embargo, el uso eficaz de estos inhibidores de PARP, de las formas discutidas anteriormente, se ha limitado por la producción concurrente de efectos secundarios no deseados. Véase Milam et al., “Inhibitors of Poly(Adenosine Diphosphate-Ribose) Synthesis: Effect on Other Metabolic Processes”, Science, 223:589-91 (1984).

Además de lo anterior, se han dado a conocer inhibidores de PARP y se han descrito en las siguientes solicitudes de patentes internacionales: WO 00/42040; WO 00/39070; WO, 00/39104; WO 99/11623; WO 99/11628; WO 99/11622; WO 99/59975; WO 99/11644; WO 99/11945; WO 99/11649; y WO 99/59973. Li y Zhang han publicado una revisión exhaustiva del estado de la técnica en IDrugs 2001, 4 (7): 804-812 (PharmaPress Ltd ISSN 1369-7056).

La capacidad de los inhibidores de PARP para potenciar la letalidad de agentes citotóxicos al quimiosensibilizar células tumorales a los efectos citotóxicos de agentes quimioterapéuticos se ha dado a conocer en, *entre otros*, los documentos US 2002/0028815; US 2003/0134843; US 2004/0067949; White AW, et al., 14 Bioorg. and Med. Chem Letts. 2433 (2004); Canon Koch SS, et al., 45 J. Med. Chem. 4961 (2002); Skalitsky DJ, et al., 46 J. Med. Chem. 210 (2003); Farmer H, et al., 434 Nature 917 (14 de abril de 2005); Plummer ER, et al., 11(9) Clin. Cancer Res. 3402 (2005); Tikhe JG, et al., 47 J. Med. Chem. 5467 (2004); Griffin R.J., et al., documento WO 98/33802; y Helleday T, et al., documento WO 2005/012305.

La inducción de neuropatía periférica es un factor común a la hora de limitar la terapia con agentes quimioterapéuticos. Quasthoff y Hartung, J. Neurology, 249, 9-17 (2002). La neuropatía inducida por quimioterapia es un efecto secundario encontrado después del uso de muchas de las quimioterapias convencionales (por ejemplo, Taxol, vincristina, cisplatino) y quimioterapias más nuevas (por ejemplo velcade, epotilona). Dependiendo de la sustancia usada, puede resultar una neuropatía sensorial y dolorosa pura (con cisplatino, oxaliplatino, carboplatino) o una neuropatía sensorimotora mixta con o sin implicación del sistema nervioso autónomo (con vincristina, taxol, suramina). La neurotoxicidad depende de la dosis acumulativa total y del tipo de fármaco usado. En casos individuales, la neuropatía puede desarrollarse incluso después de una única aplicación del fármaco. La recuperación a partir de los síntomas es a menudo incompleta, y se requiere un período de regeneración prolongado para restaurar la función. Hasta ahora, hay disponibles pocos fármacos para prevenir o curar de forma fiable la neuropatía inducida por quimioterapia.

Continúa existiendo la necesidad de inhibidores de PARP eficaces y potentes que potencien los efectos letales de agentes quimioterapéuticos sobre células tumorales a la vez que producen efectos secundarios mínimos.

Además, se ha dado a conocer que los inhibidores de PARP son eficaces radiosensibilizando células tumorales hipóxicas, y son eficaces evitando que las células tumorales se recuperen del daño potencialmente letal de ADN tras la terapia con radiación, presumiblemente por su capacidad para evitar la reparación del ADN. Patentes U.S. n^{os} 5.032.617; 5.215.738; y 5.041.653.

Publicaciones recientes sugieren que los inhibidores de PARP exterminan células de cáncer de mama que son deficientes en el gen 1 y 2 asociado con cáncer de mama (BRCA1/2). Estos estudios sugieren que los inhibidores de PARP pueden ser eficaces a la hora de tratar cánceres de mama asociados con BRCA1/2. [Farmer et al., Nature 2005, 434, 917; DeSoto y Deng, Tntl. J. Med. Sci. 2006, 3, 117; Bryant et al., Nature, 2005, 434, 913].

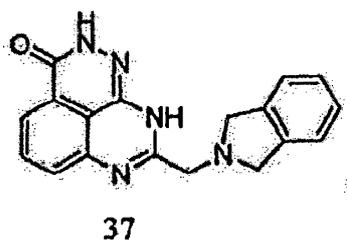
El documento US 7.268.138 describe compuestos y composiciones para inhibir la enzima PARP.

Continúa existiendo la necesidad de inhibidores de PARP eficaces y potentes que potencian los efectos letales de la radiación ionizante y/o de agentes quimioterapéuticos sobre células tumorales, o inhiben el crecimiento de células que tienen defectos en la ruta de recombinación homóloga (HR) de la reparación de ADN bicatenario, a la vez que producen efectos secundarios mínimos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos descritos aquí, sus derivados y sus usos, para inhibir poli(ADP-ribosa) polimerasa (“PARP”), composiciones que contienen estos compuestos, y métodos para obtener y usar estos inhibidores de PARP para tratar los efectos de las afecciones descritas en el presente documento.

La presente invención proporciona



o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato o hidrato del mismo.

El compuesto como se define anteriormente, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato o hidrato del compuesto 37.

5 El compuesto como se define anteriormente, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 37.

El compuesto como se define anteriormente, en el que la sal farmacéuticamente aceptable comprende un ácido orgánico. El compuesto como se define anteriormente, en el que el compuesto es 37.

10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se define anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La composición farmacéutica de la presente invención, que comprende además un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en temozolomida, adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina 2, irinotecán, paclitaxel, topotecán, un taxoide, dactinomicina, danorrubicina, 4'-desoxidoxorrubicina, bleomicina, pilcamicina, mitomicina, neomicina, gentamicina, etopósido, 4-OH ciclofosfamida, un complejo de coordinación de platino, y sus mezclas.

La invención proporciona la composición farmacéutica como se define anteriormente, en la que dicho agente quimioterapéutico es temozolomida, o una sal de la misma.

20 La invención proporciona el compuesto como se define anteriormente, o una composición farmacéutica como se define anteriormente, para uso en la quimiosensibilización o radiosensibilización de células cancerosas en un mamífero que necesita de quimioterapia o de terapia de radiación, respectivamente.

El compuesto o la composición farmacéutica como se define anteriormente, en el que dicho mamífero es un ser humano.

25 El compuesto o composición farmacéutica como se define anteriormente, en el que las células cancerosas se seleccionan del grupo que consiste en tumores que producen ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de linfocitos T, cáncer endometrial, cáncer esofágico, sarcoma de Ewing, cáncer de vesícula biliar, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, linfoma hodgkiniano, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de hígado, 30 cáncer de pulmón (microcítico y/o no microcítico), efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer de ovario (de células germinales), cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pene, retinoblastoma, cáncer de piel, sarcoma de tejidos blandos, carcinomas de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, neoplasias trofoblásticas, cáncer de útero, cáncer vaginal, cáncer de la vulva y tumor de Wilm.

35 El compuesto como se define anteriormente, o la composición farmacéutica como se define anteriormente, para uso en el tratamiento de un mamífero que tiene un cáncer caracterizado por tener un defecto en la ruta de recombinación homóloga (HR) de la reparación del ADN bicatenario.

El compuesto o la composición farmacéutica como se define anteriormente, en el que dicho mamífero es un ser humano.

40 El compuesto o la composición farmacéutica como se define anteriormente, en el que el cáncer tiene un fenotipo seleccionado del grupo que consiste en i) un defecto de BRCA-1, ii) un defecto de BRCA-2, iii) un defecto de BRCA-1 y BRCA-2, y iv) anemia de Fanconi.

El compuesto o la composición farmacéutica como se define anteriormente, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama o cáncer ovárico.

45 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) una cantidad terapéuticamente de compuesto 37 y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto que inhibe la actividad de polimerasa in vitro y/o in vivo de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), y composiciones que contienen los compuestos descritos.

5 Se describen aquí métodos para inhibir, limitar y/o controlar la actividad de polimerasa in vitro y/o in vivo de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en disoluciones, células, tejidos, órganos o sistemas de órganos. En una realización, los métodos limitan o inhiben la actividad de PARP en un mamífero, tal como un ser humano, ya sea local o sistémicamente.

Se describe aquí un método de quimiosensibilización para tratar cáncer, que comprende poner en contacto las células cancerosas con el compuesto 37 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y después poner en contacto las células tumorales o cancerosas con un agente contra el cáncer.

10 Se describe aquí un método de quimiosensibilización en el que se administra individual o repetidamente a un paciente que lo necesite una primera dosis de compuesto 37 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que subsiguientemente se administra individual o repetidamente a dicho paciente una segunda dosis de al menos un agente quimioterapéutico después de un período de tiempo para proporcionar una cantidad eficaz de quimiosensibilización.

15 Un aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende el compuesto 37 en una forma seleccionada del grupo que consiste en bases libres, sales, hidratos, ésteres, solvatos, estereoisómeros, y sus mezclas, farmacéuticamente aceptables. Según un aspecto adicional, la formulación farmacéutica comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico. Las siguientes realizaciones son solamente para fines ilustrativos, y no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la presente invención. En una realización, una formulación farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, una formulación farmacéutica de la invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, una formulación farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención y uno o más agentes quimioterapéuticos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, una formulación farmacéutica de la invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención y uno o más agentes quimioterapéuticos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Más abajo se citan ejemplos no limitantes de tales agentes quimioterapéuticos.

Según aspectos adicionales de la invención, el agente quimiosensibilizador y el agente quimioterapéutico se administran esencialmente de forma simultánea.

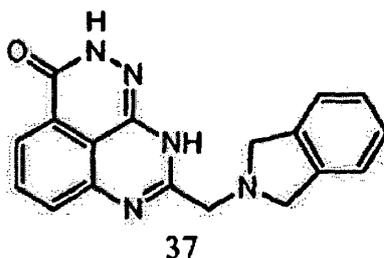
30 Según un aspecto de la invención, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en temozolomida, adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina 2, irinotecán, paclitaxel, un taxoide, dactinomicina, danorrubicina, 4'-desoxidoxorrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, neomicina y gentamicina, etopósido, 4-OH ciclofosfamida, un complejo de coordinación de platino, topotecán, análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. Según un aspecto preferido, el agente quimioterapéutico es temozolomida.

40 Se describen aquí métodos para tratar el efecto de cáncer y/o radiosensibilizar células cancerosas para hacer a las células cancerosas más susceptibles a la terapia por radiación y de ese modo evitar que las células tumorales se recuperen del daño potencialmente letal de ADN tras la terapia con radiación, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz de compuesto 37 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un método de esta realización se refiere a radiosensibilizar específica y preferentemente células cancerosas, haciendo las células cancerosas más susceptibles a la terapia por radiación que las células no tumorales.

45 Se describe aquí un método de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que las células cancerosas tienen un defecto en la reparación de la escisión del ADN bicatenario. En una realización, el defecto en la reparación de la escisión del ADN bicatenario es un defecto en la recombinación homóloga. En una realización, las células cancerosas tienen un fenotipo seleccionado del grupo que consiste en un defecto de BRCA-1, un defecto de BRCA-2, un defecto de BRCA-1 y BRCA-2, y anemia de Fanconi.

50 Se describen aquí métodos para tratar cáncer de mama asociado con BRCA1/2, que comprenden administrar un compuesto 37 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según una realización, el compuesto para uso en el método de quimiosensibilización, el método de radiosensibilización, o el método de tratamiento de cáncer en el que las células cancerosas tienen un defecto en la reparación de la escisión del ADN bicatenario de la invención, es un compuesto 37 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



La presente invención también proporciona medios para tratar neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Según un aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención se administran antes de, o junto con, la administración de al menos un agente de quimioterapia, para evitar el desarrollo de síntomas de neuropatía o para mitigar la gravedad de tales síntomas. Según un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención se administran tras la administración de al menos un agente quimioterapéutico, para tratar a un paciente los síntomas de neuropatía o para mitigar la gravedad de tales síntomas. Se describe aquí un método para retardar, retrasar, o detener el crecimiento de células cancerosas en un mamífero, que comprende la administración de un agente quimioterapéutico, y que comprende además la administración de un compuesto 37 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad suficiente para potenciar la actividad anticancerosa de dicho agente quimioterapéutico.

Todavía otros aspectos y ventajas de la presente invención serán fácilmente manifiestos por aquellos expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada, en la que se muestran y se describen realizaciones preferidas de la invención, simplemente a título de ilustración del mejor modo contemplado para llevar a cabo la invención. Como se observará, la invención es capaz de otras realizaciones y de realizaciones diferentes, y sus varios detalles son capaces de modificaciones en diversos aspectos obvios, sin separarse de la invención. En consecuencia, la invención se ha de considerar de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. – La administración oral de inhibidor de PARP-1 Compuesto 13 + TMZ que demuestra la supervivencia potenciada de ratones que poseen el modelo de melanoma B16.

Figura 2. – La administración oral de inhibidor de PARP-1 Compuesto 13 + TMZ que demuestra la supervivencia potenciada en el modelo de glioma SJGBM intracraneal.

Figura 3. – La administración oral de inhibidor de PARP-1 Compuesto 37 + TMZ que demuestra la supervivencia potenciada de ratones que poseen el modelo de melanoma B16.

Figura 4. – La administración oral de inhibidor de PARP-1 Compuesto 37 + TMZ que demuestra la supervivencia potenciada en el modelo de glioma SJGBM intracraneal.

Figura 5. – La administración oral de inhibidor de PARP-1 Compuesto 37 + radiación que demuestra la inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de cáncer de cabeza y cuello.

Figura 6. – La administración oral de inhibidor de PARP-1 Compuesto 37 que demuestra la inhibición del crecimiento de tumores mutantes BRCA1.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos descritos aquí, sus derivados y sus usos, para inhibir poli(ADP-ribosa) polimerasa ("PARP"), composiciones que contienen estos compuestos, y métodos para obtener y usar estos compuestos para tratar, prevenir y/o mejorar los efectos de cánceres al potenciar los efectos citotóxicos de la radiación ionizante sobre células tumorales.

La presente invención proporciona compuestos descritos aquí, sus derivados y sus usos, para inhibir poli(ADP-ribosa) polimerasa ("PARP"), composiciones que contienen estos compuestos, y métodos para obtener y usar estos compuestos para tratar los efectos de cánceres al potenciar los efectos citotóxicos de agentes quimioterapéuticos sobre células tumorales.

Se describe aquí un método de quimiosensibilización para tratar células tumorales y/o cancerosas, que comprende poner en contacto dichas células cancerosas con un compuesto 37, y poner en contacto posteriormente dichas células cancerosas con un agente contra el cáncer.

La presente invención proporciona compuestos descritos aquí, sus derivados y sus usos, para inhibir poli(ADP-ribosa) polimerasa ("PARP"), composiciones que contienen estos compuestos, y métodos para obtener y usar estos compuestos para inhibir el crecimiento de células que tienen defectos en la ruta de recombinación homóloga (HR) de la reparación del ADN bicatenario.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar en presencia o ausencia de radio- o quimiosensibilizadores para el tratamiento de cáncer. Los compuestos y composiciones se usan preferiblemente en ausencia de radio- o quimiosensibilizadores cuando el cáncer tiene un defecto en la ruta de recombinación homóloga (HR) de la reparación del ADN bicatenario. Tales defectos están asociados con, y tienen los fenotipos de, defectos de BRCA-1, defectos de BRCA-2, defecto duales de BRCA-1/BRCA-2, y anemia de Fanconi.

La anemia de Fanconi es una enfermedad genéticamente heterogénea, y los pacientes con anemia de Fanconi tienen un riesgo enormemente incrementado de cáncer. Se han asociado once proteínas con la anemia de Fanconi. FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, y FANCM forman un complejo central nuclear. El complejo interactúa con FANCL para incorporar ubiquinona de FANCD2. FANCD2 modificada es necesaria para reparar reticulaciones del ADN. FANCD2 se acumula en sitios de daño del ADN y se asocia con BRCA-1 y BRCA-2.

Los cánceres ejemplares que se pueden asociar con defectos de la HR incluyen cáncer de mama y cáncer ovárico. El cáncer de mama para tratamiento mediante los métodos de la invención puede incluir todos los tipos de cáncer de mama, y preferiblemente incluye carcinoma ductal invasivo y carcinoma lobulillar invasivo. El cáncer ovárico para tratamiento mediante los métodos de la invención incluyen todos los tipos de cáncer ovárico, preferiblemente tumores ováricos epiteliales, tumores ováricos de células germinales, y tumores estrómicos de los cordones sexuales.

Los compuestos descritos aquí se pueden sintetizar usando los materiales de partida y métodos descritos en la Solicitud U.S. Serie nº 10/853.714, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Típicamente, los compuestos descritos aquí tendrán una IC₅₀ para inhibir poli(ADP-ribosa) polimerasa in vitro de alrededor de 20 µM o menos, preferiblemente menos de alrededor de 10 µM, más preferiblemente menos de alrededor de 1 µM, o preferiblemente menos de alrededor de 0,1 µM, lo más preferible menos de alrededor de 0,01 µM.

Un método conveniente para determinar la IC₅₀ de un compuesto inhibidor de PARP es un ensayo de PARP usando una PARP humana recombinante purificada de Trevigan (Gaithersburg, MD), como sigue: el ensayo de la enzima PARP se monta en hielo en un volumen de 100 microlitros que consiste en Tris-HCl 100 mM (pH 8,0), MgCl₂ 1 mM, KCl 28 mM, NaCl 28 mM, 3,0 µg/ml of ADN de esperma de arenque activado con DNasa I (Sigma, MO), [³H]nicotinamida adenina dinucleótido 30 micromolar (62,5 mCi/mmol), 15 microgramos/ml de enzima PARP, y diversas concentraciones de los compuestos que se van a someter a prueba. La reacción se inicia añadiendo la enzima e incubando la mezcla a 25°C. Después de 2 minutos de incubación, la reacción se termina añadiendo 500 microlitros de ácido tricloroacético al 30% (p/v) enfriado con hielo. El precipitado formado se transfiere a un filtro de fibra de vidrio (Packard Unifilter-GF/C) y se lava tres veces con etanol al 70%. Después de que se seca el filtro, se determina la radioactividad por recuento de centelleo. Se encontró que los compuestos descritos aquí tienen una actividad enzimática potente en el intervalo de unos pocos nanomolar a 20 micromolar en IC₅₀ en este ensayo de inhibición.

Como se usa aquí, la expresión "lesión nerviosa" se refiere a cualquier daño a tejido nervioso, y a cualquier discapacidad o muerte que resulte del mismo. La causa de la lesión nerviosa puede ser metabólica, tóxica, neurotóxica, yatrogénica, térmica o química, e incluye, sin limitación, isquemia, hipoxia, accidente cerebrovascular, traumatismo, cirugía, presión, efecto másico, hemorragia, radiación, vasoespasmo, enfermedad neurodegenerativa, infección, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), proceso de mielinación/desmielinación, epilepsia, trastorno cognitivo, anomalía de glutamato, y efectos secundarios de los mismos.

El término "neuroprotector" se refiere al efecto de reducir, detener o mejorar la lesión nerviosa, y proteger, resucitar o revivir el tejido nervioso que ha sufrido lesión nerviosa.

La expresión "evitar la neurodegeneración" incluye la capacidad para evitar una enfermedad neurodegenerativa o evitar una neurodegeneración adicional en pacientes que ya padecen o que tienen síntomas de una enfermedad neurodegenerativa.

El término "tratar" se refiere a:

- (i) prevenir que se produzca una enfermedad, trastorno o afección en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que aún no se ha diagnosticado que la tenga;
- (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y/o
- (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno o afección.

El término "quimiosensibilizador", como se usa aquí, se define como una molécula, tal como una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para potenciar la actividad antitumoral de agentes quimioterapéuticos. Tales quimiosensibilizadores son útiles, por ejemplo, para incrementar el efecto retardante o de detención del crecimiento del tumor de una dosis dada de un agente quimioterapéutico, o

para mejorar el perfil de efectos secundarios de un agente quimioterapéutico al permitir reducciones en su dosis mientras se mantiene su eficacia antitumoral.

El término “radiosensibilizador”, como se usa aquí, se define como una molécula, tal como una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para incrementar la sensibilidad de las células para ser radiosensibilizadas a radiación electromagnética y/o para promover el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con radiación electromagnética. Las enfermedades que se pueden tratar con radiación electromagnética incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos y células cancerosas. También se contempla el tratamiento con radiación electromagnética de otras enfermedades no enumeradas aquí.

“Cantidad eficaz” se refiere a la cantidad requerida para producir el efecto deseado.

“Sujeto” se refiere a una célula o tejido, *in vitro* o *in vivo*, un animal o un ser humano. Un sujeto animal o humano también se puede denominar como “paciente”.

“Animal” se refiere a un organismo vivo que tiene sensación y el poder de movimiento voluntario, y que requiere para su existencia oxígeno y alimento orgánico. Los ejemplos incluyen, sin limitación, miembros de la especie humana, de mamíferos y de primates.

Ampliamente, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir la muerte o el daño celular debido a necrosis o apoptosis, lesión por isquemia cerebral y reperfusión o enfermedades neurodegenerativas en un animal, tal como un ser humano. Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar para prolongar el tiempo de vida y la capacidad proliferativa de las células, y de este modo se pueden usar para tratar o prevenir enfermedades asociadas con las mismas; alteran la expresión génica de células senescentes; y radiosensibilizan células tumorales hipóxicas. Preferiblemente, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para tratar o prevenir el daño tisular que resulta del daño o muerte celular debido a necrosis o apoptosis, y/o afectar a la actividad neuronal, mediada o no mediada por toxicidad por NMDA. Los compuestos de la presente invención no se limitan a ser útiles en el tratamiento de neurotoxicidad mediada por glutamato y/o rutas biológicas mediadas por NO. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir otro daño tisular relacionado con la activación de PARP, tal como se describe aquí.

La presente invención proporciona compuestos que inhiben la actividad de polimerasa *in vitro* y/o *in vivo* de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), y composiciones que contienen los compuestos descritos.

Se describen aquí métodos para inhibir, limitar y/o controlar la actividad de polimerasa *in vitro* y/o *in vivo* de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en cualquiera de disoluciones, células, tejidos, órganos o sistemas de órganos. Se describen aquí métodos para limitar o inhibir la actividad de PARP en un mamífero, tal como un ser humano, ya sea local o sistémicamente.

Los compuestos de la invención actúan como inhibidores de PARP para tratar o prevenir cánceres al quimiopotentiar los efectos citotóxicos de los agentes quimioterapéuticos. Los compuestos de la invención actúan como inhibidores de PARP para tratar o prevenir cánceres al sensibilizar células a los efectos citotóxicos de la radiación. Los compuestos de la invención actúan como inhibidores de PARP para tratar o prevenir cáncer de mama asociado a BRCA1/2.

El compuesto de la presente invención puede poseer uno o más centros asimétricos, y de este modo se puede producir como mezclas (racémicas y no racémicas) de estereoisómeros, o como enantiómeros o diastereómeros individuales. Los estereoisómeros individuales se pueden obtener usando un material de partida ópticamente activo, resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis, o por resolución del compuesto. Se entiende que los estereoisómeros individuales así como las mezclas (racémicas y no racémicas) de estereoisómeros están abarcadas por el alcance de la presente invención.

El compuesto de la invención es útil en forma de base libre, en forma de sales farmacéuticamente aceptables, hidratos farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente aceptables, y en forma de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables. Estas formas están todas dentro del alcance de la invención.

“Sal farmacéuticamente aceptable”, “hidrato”, “éster” o “solvato” se refiere a una sal, hidrato, éster o solvato de los compuestos según la invención que posee la actividad farmacológica deseada y que no es ni biológicamente ni de otro modo indeseable. Se pueden usar ácidos orgánicos para producir sales, hidratos, ésteres o solvatos, tales como acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, bisulfato, sulfamato, sulfato, naftilato, butirato, citrato, canforato, canfosulfonato, ciclopentano-propionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato heptanoato, hexanoato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, tosilato y undecanoato. Se pueden usar ácidos inorgánicos para producir sales, hidratos, ésteres o solvatos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro y tiocianato.

Los ejemplos de sales de bases, hidratos, ésteres o solvatos adecuados incluyen hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de amoníaco, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio y sales de cinc.

5 Las sales, hidratos, ésteres o solvatos también se pueden formar con bases orgánicas. Las bases orgánicas adecuadas para la formación de sales de adición de bases, hidratos, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas que son no tóxicas y son suficientemente fuertes para formar dichas sales, hidratos ésteres o solvatos. Con fines de ilustración, la clase de dichas bases orgánicas puede incluir mono-, di- y trialquilaminas, tales como metilamina, dimetilamina, trietilamina y dicitlohexilamina; mono-, di- o trihidroxialquilaminas, tales como mono-, di- y trietanolamina; aminoácidos, tales como arginina y lisina; guanidina; N-metil-glucosamina; N-metil-glucamina; L-glutamina; N-metil-piperazina; morfolina; etilendiamina; N-bencil-fenetilamina; (trihidroxi-metil)aminoetano; y similares. Véase, por ejemplo, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66:1, 1-19 (1977). En consecuencia, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes que incluyen: haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo.

20 Las sales de adición de ácido, hidratos, ésteres o solvatos de los compuestos básicos se pueden preparar disolviendo la base libre de un compuesto de la presente invención en una solución acuosa o alcohólica acuosa u otro disolvente adecuado que contenga el ácido o base apropiada, y aislando la sal evaporando la disolución. De forma alternativa, la base libre del compuesto de la presente invención se puede hacer reaccionar con un ácido, así como haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención que tiene un grupo ácido en él con una base, de modo que las reacciones estén en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente, o se puede obtener concentrando la disolución.

25 "Profármaco farmacéuticamente aceptable" se refiere a un derivado de los compuestos según la invención que sufre una biotransformación antes de presentar su(s) efecto(s) farmacológico(s). El profármaco se formula con el/los objetivo(s) de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y cumplimiento por parte del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prologar la duración de la acción, mejorar la selectividad de órganos, mejorar la formulación (por ejemplo, incrementar la hidrosolubilidad), y/o disminuir los efectos secundarios (por ejemplo, toxicidad). El profármaco se puede preparar fácilmente a partir de los compuestos según la invención usando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos por Burgers Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, quinta ed., Vol. 1, p. 172-178, 949-982 (1995). Por ejemplo, los compuestos según la invención se pueden transformar en profármacos convirtiendo uno o más de los grupos hidroxilo o carboxilo en ésteres.

35 "Metabolito farmacéuticamente aceptable" se refiere a fármacos que han sufrido una transformación metabólica. Después de entrar en el organismo, la mayoría de los fármacos son sustratos para reacciones químicas que pueden cambiar sus propiedades físicas y efectos biológicos. Estas conversiones metabólicas, que normalmente afectan a la polaridad del compuesto, alteran la forma en la que se distribuyen los fármacos en y se excretan desde el organismo. Sin embargo, en algunos casos, el metabolismo de un fármaco se requiere por su efecto terapéutico. Por ejemplo, los fármacos antineoplásicos de la clase de antimetabolitos se deben convertir a sus formas activas después de que se hayan transportado a una célula cancerosa. Puesto que la mayoría de los fármacos sufren una transformación metabólica de algún tipo, las reacciones bioquímicas que desempeñan un papel en el metabolismo de los fármacos pueden ser numerosas y diversas. El sitio principal del metabolismo del fármaco es el hígado, aunque también pueden participar otros tejidos.

45 Aún más, los métodos descritos aquí se pueden usar para tratar cáncer y para quimiosensibilizar y radiosensibilizar células cancerosas y/o tumorales. El término "cáncer", como se usa aquí, se interpreta en sentido amplio. Los compuestos de la presente invención pueden potenciar los efectos de "agentes anticancerígenos", término que también abarca "agentes contra el crecimiento de células tumorales", "agentes quimioterapéuticos", "agentes citostáticos", "agentes citotóxicos", y "agentes antineoplásicos". La expresión "cáncer de mama asociado a BRCA1/2" engloba cáncer de mama en el que las células de cáncer de mama son deficientes en los genes supresores del tumor de cáncer de mama BRCA1 y/o BRCA2.

50 Por ejemplo, los métodos descritos aquí son útiles para tratar cánceres tales como tumores que producen ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de linfocitos T, cáncer endometrial, cáncer esofágico, sarcoma de Ewing, cáncer de vesícula biliar, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, linfoma hodgkiniano, sarcoma de Kaposi, 55 cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (microcítico y/o no microcítico), efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer de ovario (de células germinales), cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pene, retinoblastoma, cáncer de piel, sarcoma de tejidos blandos, carcinomas de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, neoplasmas trofoblásticos, cáncer de útero, cáncer vaginal, 60 cáncer de la vulva, y tumor de Wilm.

En algunas realizaciones no limitantes, las células cancerosas y/o tumorales se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de cerebro, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer testicular, cáncer ovárico, cáncer de colon y cáncer rectal.

5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) una cantidad terapéuticamente de compuesto 37 y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La discusión anterior referida a la utilidad de las realizaciones preferidas y a la administración de los compuestos de la presente invención también se aplica a la composición farmacéutica de la presente invención.

10 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a cualquier vehículo, diluyente, excipiente, agente de suspensión, agente lubricante, coadyuvante, transportador, sistema de administración, emulsionante, disgregante, absorbente, conservante, tensioactivo, colorante, aromatizante o edulcorante.

15 Para estos fines, la composición de la invención se puede administrar por vía oral, parenteral, por pulverización por inhalación, adsorción, absorción, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, intraventricular, por medio de un depósito implantado en formulaciones de dosificación que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, o por cualquier otra forma de dosificación conveniente. El término parenteral, como se usa aquí, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, e intracraneal, o técnicas de infusión.

20 Cuando se administra por vía parenteral, normalmente la composición estará en una forma inyectable estéril, de dosificación unitaria (disolución, suspensión o emulsión), que es preferiblemente isotónica con la sangre del receptor con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de estas formas inyectables estériles son suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. Las formas inyectables estériles también pueden ser disoluciones o suspensiones inyectables estériles en diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos, por ejemplo como disoluciones en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución salina, disolución de Ringer, 25 disolución de dextrosa, disolución de cloruro de sodio isotónico y disolución de Hank. Además, como disolventes o medios de suspensión se emplean convencionalmente aceites fijos estériles. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete y aceite de sésamo. Los ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo y ácido oleico y sus derivados glicéridos, incluyendo aceite de oliva y aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas, son útiles en la preparación de inyectables. Estas disoluciones o suspensiones de aceite también pueden contener diluyentes o dispersantes de alcohol de cadena larga.

30 La disolución salina estéril es un vehículo adecuado, y los compuestos a menudo son suficientemente solubles en agua para prepararse como disolución. El vehículo puede contener cantidades menores de aditivos, tales como sustancias que potencian la solubilidad, isotonicidad y estabilidad química, por ejemplo antioxidantes, tampones y conservantes.

35 Las formulaciones adecuadas para administración nasal o bucal (tales como formulaciones de dispensación en polvo de autopropagación) puede comprender alrededor de 0,1% a alrededor de 5% p/p, por ejemplo, 1% p/p de ingrediente activo. Las formulaciones para uso médico humano de la presente invención comprenden un ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para ello, y opcionalmente otro(s) ingrediente(s) terapéutico(s).

40 Cuando se administra por vía oral, normalmente la composición se formulará en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos, sobres, polvo, gránulos, perlas, pastillas masticables, cápsulas, líquidos, suspensiones o disoluciones acuosas, o formas de dosificación similares, usando equipo y técnicas convencionales conocidos en la técnica. Normalmente, tales formulaciones incluyen un vehículo sólido, semisólido o líquido. Los vehículos ejemplares incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, aceite mineral, manteca de cacao, aceite de teobroma, alginatos, tragacanto, gelatina, jarabe, metilcelulosa, monolaurato de polioxietilen sorbitán, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio y similares.

45 La composición de la invención se administra preferiblemente como una cápsula o comprimido que contiene una dosis individual o dividida del compuesto 37 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición se puede administrar como una disolución, suspensión o emulsión estéril, en una dosis individual o dividida. Los comprimidos pueden contener vehículos tales como lactosa y almidón de maíz, y/o agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Las cápsulas pueden contener diluyentes, incluyendo lactosa y almidón de maíz seco.

50 Un comprimido se puede obtener comprimiendo o moldeando el ingrediente activo, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Se pueden preparar comprimidos prensados comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma que fluye libremente, tal como polvo o gránulos, mezclada opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente activo de superficie, o agente dispersante. Se pueden fabricar

comprimidos moldeados moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del ingrediente activo en polvo y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

5 Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía rectal en forma de supositorios. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas, y polietilenglicoles.

10 Las composiciones de la invención y los métodos descritos aquí también pueden utilizar tecnología de liberación controlada. De este modo, por ejemplo, los compuestos descritos se pueden incorporar en una matriz polimérica hidrófoba para una liberación controlada durante un periodo de días. Después, la composición de la invención se puede moldear en un implante sólido, o parche aplicado externamente, adecuado para proporcionar concentraciones eficaces de los inhibidores de PARP durante un periodo de tiempo prolongado sin la necesidad de una redosificación frecuente. Estas películas de liberación controlada son muy conocidas en la técnica. Se prefieren particularmente sistemas de administración transdérmica. Otros ejemplos de polímeros empleados comúnmente para este fin que se pueden usar en la presente invención incluyen copolímero de etileno-acetato de vinilo no degradable y copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables que se pueden usar de manera externa o interna. Determinados hidrogeles, tales como poli(metacrilato de hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico), también pueden ser útiles, pero para ciclos de liberación más cortos que los otros sistemas de liberación poliméricos, tales como los mencionados anteriormente.

20 En una realización, el vehículo es un polímero biodegradable sólido o mezcla de polímeros biodegradables con características de liberación temporal y cinética de liberación apropiadas. Después, la composición de la invención se puede moldear en un implante sólido adecuado para proporcionar concentraciones eficaces de los compuestos de la invención durante un periodo de tiempo prolongado sin la necesidad de una redosificación frecuente. La composición de la presente invención se puede incorporar dentro del polímero o mezcla de polímeros biodegradable de cualquier manera adecuada conocida por un experto en la técnica, y puede formar una matriz homogénea con el polímero biodegradable, o se puede encapsular de algún modo dentro del polímero, o se puede moldear dentro de un implante sólido.

30 En una realización, el polímero o mezcla de polímeros biodegradable se usa para formar un "depósito" blando que contenga la composición farmacéutica de la presente invención, que se pueda administrar como un líquido fluible, por ejemplo por inyección, pero que permanezca suficientemente viscoso para mantener la composición farmacéutica dentro del área localizada alrededor del sitio de inyección. El tiempo de degradación del depósito formado de este modo puede variar desde varios días hasta unos pocos años, dependiendo del polímero seleccionado y de su peso molecular. Con el uso de una composición de polímero en forma inyectable, se puede eliminar incluso la necesidad de realizar una incisión. En cualquier caso, un "depósito" de administración flexible o fluible se ajustará a la forma del espacio que ocupa con el cuerpo, con un traumatismo mínimo a los tejidos que lo rodean. La composición farmacéutica de la presente invención se usa en cantidades que son terapéuticamente eficaces, y puede depender del perfil de liberación deseado, la concentración de la composición farmacéutica requerida para el efecto de sensibilización, y el periodo de tiempo en el que la composición farmacéutica tenga que ser liberada para el tratamiento.

40 Los compuestos de la invención se usan en la composición en cantidades que sean terapéuticamente eficaces. Las composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener coadyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica, y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, tales como, sin limitación, los agentes quimioterapéuticos específicos citados aquí. Las composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezclado, granulación o revestimiento convencionales, y contienen alrededor de 0,1 a 75% en peso, de forma preferible alrededor de 1 a 50% en peso, del compuesto de la invención.

Para que sea terapéuticamente eficaz como dianas del sistema nervioso central, los compuestos de la presente invención deberían penetrar rápidamente la barrera hematoencefálica cuando se administran de forma periférica. Los compuestos que no pueden penetrar la barrera hematoencefálica se pueden administrar eficazmente por una vía intraventricular u otro sistema de administración apropiado adecuado para la administración al cerebro.

50 Para uso médico, la cantidad requerida del ingrediente activo para lograr un efecto terapéutico variará con el compuesto particular, la vía de administración, el mamífero en tratamiento, y el trastorno o enfermedad particular que se va a tratar. Una dosis sistemática adecuada de un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para un mamífero que padece, o que probablemente padece, cualquier de las afecciones que se describen aquí anteriormente está en el intervalo de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg del compuesto del ingrediente activo, siendo la dosificación típica de alrededor de 1 a alrededor de 10 mg/kg.

Se entiende, sin embargo, que un nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de muchos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el

sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la enfermedad particular que se va a tratar y la forma de administración.

Se entiende que un médico o veterinario normalmente experto determinará y prescribirá fácilmente la cantidad eficaz del compuesto para tratamiento profiláctico o terapéutico de la afección para la que se administra el tratamiento. Al proceder de este modo, el médico o veterinario puede emplear, por ejemplo, un bolo intravenoso seguido de una infusión intravenosa y administraciones repetidas, por vía parenteral u oral, según se considere apropiado. Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una formulación.

Cuando se preparan formas de dosificación que incorporan las composiciones de la invención, los compuestos también se pueden mezclar con excipientes convencionales, tales como aglutinantes, incluyendo gelatina, almidón pregelatinizado, y similares; lubricantes, tales como aceite vegetal hidrogenado, ácido esteárico, y similares; diluyentes, tales como lactosa, manosa y sacarosa; disgregantes, tales como carboximetilcelulosa y glicolato sódico de almidón; agentes de suspensión, tales como povidona, poli(alcohol vinílico), y similares; absorbentes, tales como dióxido de silicio; conservantes, tales como metilparabeno, propilparabeno y benzoato de sodio; tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio, polisorbato 80 y similares; colorantes; aromatizantes; y edulcorantes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en las técnicas farmacéuticas, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa (por ejemplo, 20ª Ed., 2000), y Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (por ejemplo, 1ª, 2ª y 3ª Eds., 1986, 1994, y 2000, respectivamente).

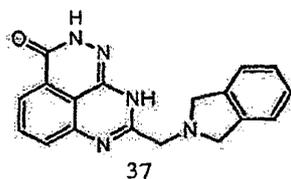
La presente invención se refiere al uso de un compuestos 37 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en un animal descrito aquí. En una realización, los compuestos de la presente invención se usan para tratar cáncer. En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se usan para potenciar los efectos citotóxicos de la radiación ionizante. En tal realización, los compuestos de la presente invención actúan como un radiosensibilizador. En una realización preferida alternativa, los compuestos de la presente invención se usan para potenciar los efectos citotóxicos de agentes quimioterapéuticos. En tal realización, los compuestos de la presente invención actúan como un quimiosensibilizador. En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención se usan para inhibir el crecimiento de células que tienen defectos en la ruta de recombinación homóloga (HR) de la reparación del ADN bicatenario.

Cualquier agente quimioterapéutico farmacológicamente aceptable que actúe dañando el ADN es adecuado como el agente quimioterapéutico de la presente invención. En particular, la presente invención contempla el uso de una cantidad quimioterapéuticamente eficaz de al menos un agente quimioterapéutico que incluye, pero no se limita a: temozolomida, adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina 2, irinotecán, paclitaxel, topotecán, un taxoide, dactinomicina, danorrubicina, 4'-desoxidoxorrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, neomicina, gentamicina, etopósido, 4-OH ciclofosfamida, un complejo de coordinación de platino, topotecán, y mezclas de los mismos. Según un aspecto preferido, el agente quimioterapéutico es temozolomida.

La invención contenida aquí demuestra la utilidad de los compuestos y composiciones de la presente invención a tratar y/o prevenir cáncer, tal como radiosensibilizando y/o quimiosensibilizando células tumorales y/o cancerosas a agentes quimioterapéuticos, y para inhibir el crecimiento de células que tienen defectos en la ruta de recombinación homóloga (HR) de la reparación del ADN bicatenario.

Los siguientes ejemplos son solamente para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la solicitud.

La invención proporciona el compuesto, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe aquí un método de quimiosensibilización de células cancerosas en un mamífero que necesita quimioterapia, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto 37 como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, dicha administración es administración de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el método de quimiosensibilización comprende además administrar a dicho mamífero un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, dicho compuesto quimiosensibilizador y dicho agente quimioterapéutico se administran esencialmente de forma simultánea.

5 Se describe aquí un método de quimiosensibilización de células cancerosas en un mamífero que necesita quimioterapia, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto 37 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí. En algunas realizaciones, dicho mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, dicha administración es administración de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el método de quimiosensibilización comprende además administrar a dicho mamífero un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, dicho compuesto quimiosensibilizador y dicho agente quimioterapéutico se administran esencialmente de forma simultánea.

10 En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico de la invención se selecciona del grupo que consiste en temozolomida, adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina 2, irinotecán, paclitaxel, topotecán, un taxoide, dactinomicina, danorrubicina, 4'-desoxidoxorrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, neomicina, gentamicina, etopósido, 4-OH ciclofosfamida, un complejo de coordinación de platino, y sus mezclas. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es temozolomida o una sal de la misma.

15 Se describe aquí un método de radiosensibilización de células cancerosas en un mamífero que necesita terapia de radiación, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, dicha administración es administración de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Se describe aquí un método de radiosensibilización de células cancerosas en un mamífero que necesita terapia de radiación, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto 37 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí. En algunas realizaciones, dicho mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, dicha administración es administración de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Se describe aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente quimioterapéutico como se describe aquí.

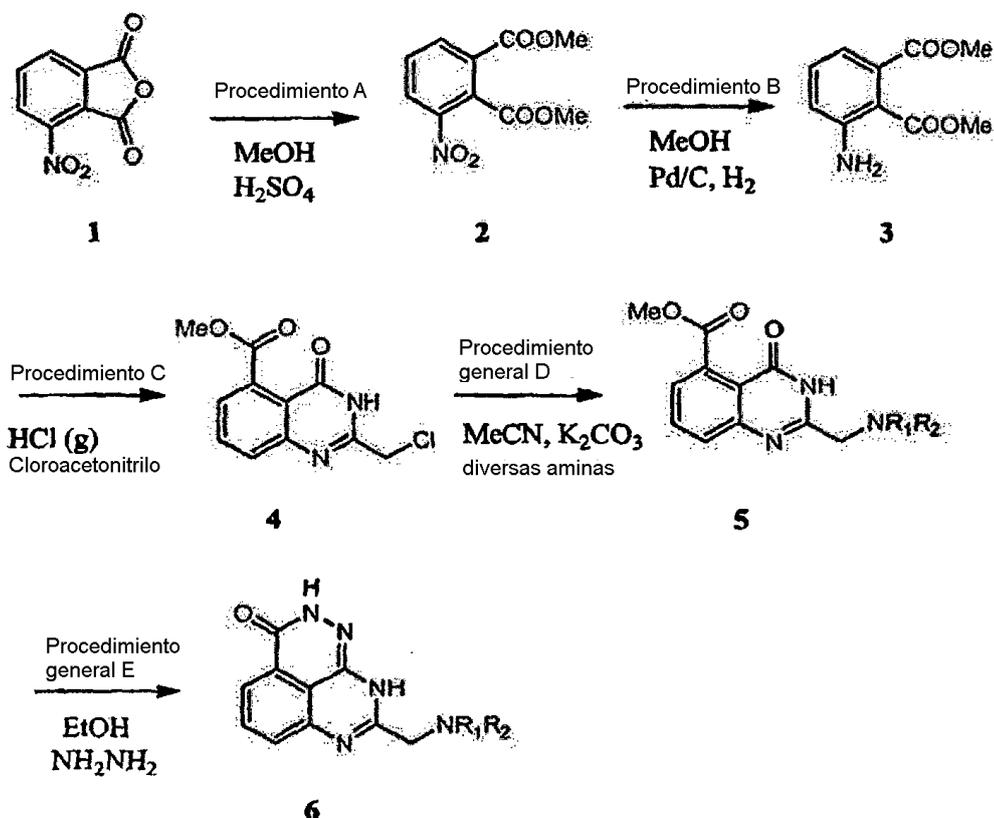
30 Se describe aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto 37 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describe aquí. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente quimioterapéutico como se describe aquí.

35 En algunas realizaciones, las células cancerosas tratadas mediante los métodos de quimiosensibilización y/o radiosensibilización de la invención se seleccionan del grupo que consiste en tumores que producen ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de linfocitos T, cáncer endometrial, cáncer esofágico, sarcoma de Ewing, cáncer de vesícula biliar, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, linfoma hodgkiniano, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (microcítico y/o no microcítico), efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer de ovario (de células germinales), cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pene, retinoblastoma, cáncer de piel, sarcoma de tejidos blandos, carcinomas de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, neoplasias trofoblásticas, cáncer de útero, cáncer vaginal, cáncer de la vulva y tumor de Wilm. En algunas realizaciones, las células cancerosas tratadas mediante los métodos de quimiosensibilización y/o radiosensibilización se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de cerebro, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer testicular, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, y cáncer rectal.

45 Se describe aquí un método para tratar un mamífero que tiene un cáncer caracterizado por tener un defecto en la ruta de recombinación homóloga (HR) de la reparación del ADN bicatenario, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto 37 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, dicha administración es administración de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las células cancerosas tienen un fenotipo seleccionado del grupo que consiste en i) un defecto de BRCA-1, ii) un defecto de BRCA-2, iii) un defecto de BRCA-1 y BRCA-2, y iv) anemia de Fanconi. En algunas realizaciones, las células cancerosas se seleccionan de cáncer de mama o cáncer ovárico.

50 Procedimientos sintéticos para los compuestos descritos

Esquema I



Procedimiento A: Preparación de éster dimetílico del ácido 3-nitro-ftálico, **2**

A una disolución agitada de 4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona (150 g, 0,78 moles), **1**, en 2 l de MeOH se añadieron 50 ml de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La disolución de la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se vertió en 3 l de agua con hielo, y dio como resultado un precipitado blanco pesado. Éste se trituroó durante 15 minutos, y el precipitado se separó por filtración, y el sólido se lavó con agua a conciencia y se secó para producir 120 g de éster dimetílico del ácido 3-nitro-ftálico, **2**, como un sólido blanco (65%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8,54 (d, *J* = 7,25 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,82 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 8,20 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H). RMN ¹³C: 52,03, 52,29, 111,02, 115,67, 119,08, 131,80, 133,68, 148,80, 167,64, 168,63.

Procedimiento B: Preparación de éster dimetílico del ácido 3-amino-ftálico, **3**

El compuesto **2** (205 g, 1,0 moles) se disolvió en 2 l de MeOH. Se añadió Pd al 10%/C catalítico, y la disolución se hidrogenó en H₂ (45 psi) en un aparato de hidrogenación Parr a temperatura ambiente toda la noche. Se filtró a través de celite y se evaporó para dar un rendimiento cuantitativo de éster dimetílico del ácido 3-amino-ftálico, **3**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7,26 (t, *J* = 7,33 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). RMN ¹³C: 51,51, 51,77, 110,50, 115,16, 118,56, 131,26, 133,16, 148,28, 167,12, 168,11.

Procedimiento C: Preparación de éster metílico del ácido 2-clorometil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-carboxílico, **4**:

Se dejaron agitando 100 ml de cloroacetonitrilo en 130 ml de 1,4 dioxano a temperatura ambiente. Se burbujeó HCl gaseoso seco a través de la disolución durante treinta minutos, seguido de la adición de 30 g de éster dimetílico del ácido 3-amino-1,2-ftálico, **3**. La reacción se puso a reflujo durante aproximadamente tres horas, dando como resultado un precipitado blanco pesado. La suspensión se enfrió con un baño de hielo, se filtró y se lavó con pentano para eliminar cualesquiera disolventes residuales. Se aislaron 30 g (83%) de un sólido blanco analíticamente puro, **4**. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7,88 (t, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,08 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); RMN ¹³C: 42,21, 54,86, 119,95, 127,77, 130,86, 135,71, 136,78, 150,59, 155,70, 162,49, 171,24.

Procedimiento General D: Preparación de compuestos, **5**:

El desplazamiento del grupo cloro del compuesto **4** con nucleófilos tales como amina usando el Procedimiento General D proporciona los compuestos **5**. A una disolución del compuesto **4** clorado en DMF seca o MeCN se añade carbonato de potasio y un nucleófilo tal como una amina. La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 12

horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añade agua a la mezcla de reacción, seguido de acetato de etilo. La capa orgánica se recoge, se lava con agua, con salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. Los disolventes se eliminan a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos como eluyente para dar los productos 5 con un 50 - 95% de rendimiento. Se dio un ejemplo en la preparación del compuesto 7.

Procedimiento General E: Preparación de compuestos, 6:

Se puede formar un anillo de 2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenalen-3-ona mediante condensación de los compuestos 6 con hidrazina. A una disolución de los compuestos 6 en etanol absoluto se añade hidrazina anhidra en exceso a temperatura ambiente. La disolución se pone a reflujo durante toda la noche y se enfría a temperatura ambiente. Se añade agua enfriada con hielo, y se separa un sólido blanco. El sólido se recoge mediante filtración a vacío y se lava con agua y una pequeña cantidad de metanol para dar productos 6 sólidos blancos con 40 - 90% de rendimiento. Se dio un ejemplo en la preparación del compuesto 7.

La síntesis del compuesto 37 descrita aquí más abajo y los ensayos del mismo son ejemplos según la presente invención. La síntesis y ensayos de otros compuestos descritos en lo siguiente no son ejemplos según la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de 8-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenalen-3-ona 7.

Seguendo el Procedimiento General D: Una disolución de MeCN (25 ml), 4-hidroxipiperidina (0,46 mg, 4,5 mmoles), 4 (1,0 g, 3,9 mmoles), y carbonato de potasio (1 g, 7 mmoles) se puso a reflujo en nitrógeno y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se extrajo con diclorometano. Se purificó con una columna de sílice usando diclorometano/MeOH 9:1 para producir 1,05 g (84%) de un sólido blancuzco, éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-carboxílico, **7a**.

Seguendo el Procedimiento General E: A una disolución del compuesto 7a (1,0 g, 3,1 mmoles) en EtOH (20 ml), cuando se puso a reflujo, se añadió monohidrato de hidrazina (7 ml, gran exceso) y se calentó toda la noche. La reacción se enfrió hasta RT y se añadió H₂O (15 ml), dando como resultado un precipitado blanco pesado. Se filtró y se lavó con EtOH/H₂O 1:1 para producir 0,6 g (64%) de un sólido blanco analíticamente puro, 7. P.f.: 168-171°C; MS (ES+): 300; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 1,46-1,55 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 2H) 2,15-2,23 (m, 2H) 2,70-2,75 (m, 2H) 3,16-3,18 (m, 1H) 3,25 (s, 2H) 3,47-3,55 (m, 1H) 7,30-7,33 (m, 1H) 7,60-7,64 (m, 2H). Anal. Calc. para C₁₅H₁₇N₅O₂·1,7 H₂O: C, 56,45; H, 6,06; N, 21,94; Encontrado: C, 56,10; H, 6,00; N, 22,25.

El compuesto 7 se puede formular con un ácido. Por ejemplo: a una disolución de 7 (0,6 g, 2,0 mmoles) en 10 ml de 1,4 dioxano/DMF (9:1) a 90°C se añadió MsOH (0,14 ml, 2,1 mmoles), dando como resultado un precipitado blanco pesado. Se filtró y se trituró en éter dietílico para producir 0,5 g (63%) de un sólido blancuzco, sal de mesilato de 7. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,55-1,58 (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,15-3,50 (m, 4H), 3,63-3,65 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51-7,66 (m, 2H), 11,73 (s, 1H).

Anal. Calc. para C₁₅H₁₇N₅O₂·1CH₃SO₃H·2H₂O: C, 44,54; H, 5,84; N, 16,23, S, 7,43; Encontrado: C, 44,48; H, 5,76; N, 16,27, S, 7,60.

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de los procedimientos similares de preparación del compuesto 7, usando las aminas apropiadas correspondientes.

Preparación de 8-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenalen-3-ona, 8.

Sintetizada usando 1-fenilpiperazina durante el Procedimiento General D. 52% de rendimiento global para las dos últimas etapas. MS (ES+): 361; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,65-2,68 (m, 4H), 3,19-3,22 (m, 4H) 3,39 (s, 2H); 6,78 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,62-7,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 11,23 (s, br, 1H), 11,78 (s, 1H); Anal. Calc. para C₂₀H₂₀N₆O₁·2,0 H₂O: C, 60,59; H, 6,10; N, 21,20; Encontrado: C, 60,48; H, 6,05; N, 21,35.

Preparación de 8-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenalen-3-ona, 13.

Sintetizada usando 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina durante el Procedimiento General D. 80% de rendimiento global para las dos últimas etapas. MS (ES+): 358; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,56 (m, 2H), 2,78 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 11,27 (s, br, 1H), 11,78 (s, 1H). Se preparó una sal de mesilato de 13. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,34 (s, 3H), 2,84-2,88 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,21-6,25 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 4H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 11,30 (s, br, 1H), 11,93 (s, 1H). Anal. Calc. para C₂₁H₁₉N₅O₁·1,0 CH₃SO₃H·0,4 H₂O: C, 57,35; H, 5,21; N, 15,20; S, 6,96; Encontrado: C, 57,30; H, 5,16; N, 15,29; S, 7,10;

Preparación de 8-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenalen-3-ona, 36.

Sintetizada usando 4-fenil-piperidina durante el Procedimiento General D. 33% de rendimiento global para las dos últimas etapas. MS (ES-): 318; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,87-1,93 (m, 4H), 2,37 - 2,46 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,10 - 3,14(m, 2H), 3,54 (s, 2H), 7,17-7,34 (m, 5H), 7,56 (bs, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 11,10 (s, br, 1H), 11,76 (s, 1H). Se preparó una sal de mesilato de **36**. RMN ¹H (400 MHz, D₂O): 2,08 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 7,21 - 7,39 (m, 6H), 7,59 (m, 1H), 7,70 (m, 1H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₁N₅O. 1,3 CH₃SO₃H. 0,5 H₂O: C, 54,29; H, 5,56; N, 14,19; S, 8,45; Encontrado: C, 54,03; H, 5,65; N, 13,98; S, 8,64.

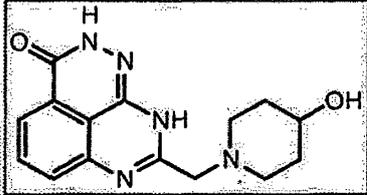
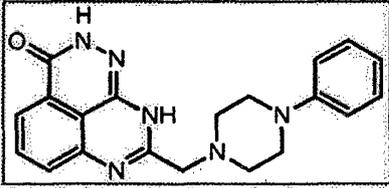
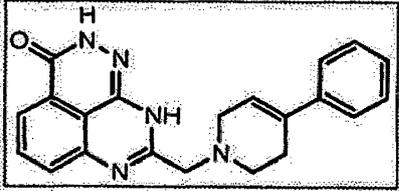
Preparación de 8-(1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenalen-3-ona, **37**.

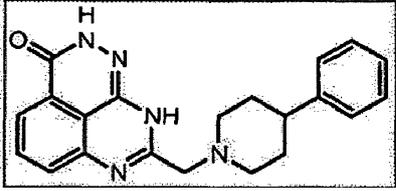
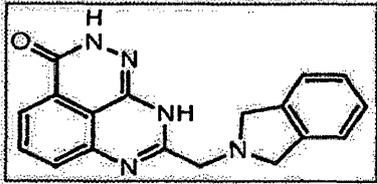
Sintetizada usando isoindolina durante el Procedimiento General D. 40% de rendimiento global para las dos últimas etapas. MS (ES-): 316; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,77 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 7,20 - 7,30 (m, 4H), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,6 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 11,34 (s, br, 1H), 11,78 (s, 1H). Se preparó una sal de mesilato de **37**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,34 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,87 (s, 4H), 7,39-7,46 (m, 5H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 11,30 (s, br, 1H), 11,95 (s, 1H). Anal. Calc. para C₁₈H₁₅N₅O. 1,25 CH₃SO₃H. 2,0 H₂O: C, 48,83; H, 5,11; N, 14,79; S, 8,46; Encontrado: C, 48,80; H, 5,11; N, 14,97; S, 8,71.

Potencia inhibidora de PARP in Vitro – IC₅₀

Un método conveniente para determinar la IC₅₀ de un compuesto inhibidor de PARP es un ensayo de PARP que usa PARP humana recombinante purificada procedente de Trevigan (Gaithersburg, MD), como sigue: El ensayo de enzima PARP se monta en hielo en un volumen de 100 microlitros que consiste en Tris-HCl 100 mM (pH 8,0), MgCl₂ 1 mM, KCl 28 mM, NaCl 28 mM, 3,0 µg/ml of ADN de esperma de arenque activado con DNasa I (Sigma, MO), [³H]nicotinamida adenina dinucleótido 30 micromolar (62,5 mCi/mmol), 15 microgramos/ml de enzima PARP, y diversas concentraciones de los compuestos que se van a someter a prueba. La reacción se inicia añadiendo la enzima e incubando la mezcla a 25°C. Después de 2 minutos de incubación, la reacción se termina añadiendo 500 microlitros de ácido tricloroacético al 30% (p/v) enfriado con hielo. El precipitado formado se transfiere a un filtro de fibra de vidrio (Packard Unifilter-GF/C) y se lava tres veces con etanol al 70%. Después de que se seca el filtro, se determina la radioactividad por recuento de centelleo. Se encontró que los compuestos de esta invención tienen una actividad enzimática potente en el intervalo de unos pocos nanomolar a 20 micromolar en IC₅₀ en este ensayo de inhibición.

Usando los ensayos de PARP descritos anteriormente, se obtuvieron valores de IC₅₀ aproximados para los siguientes compuestos:

Compuesto	Estructura	IC ₅₀ nM
7		35
8		23
13		12

Compuesto	Estructura	IC50 nM
36		19
37		12

Eficacia in vivo para el Compuesto 13

1) Modelo intracraneal de ratón de melanoma B16:

5 Se cultivó la estirpe celular de melanoma murino B16 de origen C57BL/6J (*H-2^b/H-2^b*) en RPMI-1640 que contenía 10% de suero fetal bovino (Invitrogen, Milán, Italia), L-glutamina 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina (Flow Laboratories, Mc Lean, VA), a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%. TMZ se proporcionó por Schering-Plough Research Institute (Kenilworth, NJ). Se disolvió Compuesto 13 en PBS 70 mM sin potasio.

10 Para el trasplante intracraneal, se inyectaron células (10⁴ en 0,03 ml de RPMI-1640) por vía intracraneal (ic) a través del área medio-central del hueso frontal hasta una profundidad de 2 mm, usando una microjeringuilla de vidrio de 0,1 ml y una aguja desechable de calibre 27. Se inyectaron células B16 de melanoma (10⁴) por vía ic en ratones B6D2F1 (C57BL/6 x DBA/2) machos. Antes de la exposición al tumor, los animales se anestesiaron con quetamina (100 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) en disolución de NaCl al 0,9% (10 ml/kg/ip). La evaluación histológica de crecimiento de tumor en el cerebro se realizó 1-5 días después de la exposición al tumor, para seleccionar la

15 periodicidad del tratamiento.

El compuesto 13 se administró por boca 15 min antes de TMZ. A los ratones de control se les inyectaron siempre vehículos de fármaco. En ratones portadores del tumor, el tratamiento comenzó 48 h tras la exposición, cuando la infiltración del tumor en el tejido cerebral circundante era histológicamente evidente. Los ratones se trataron con compuesto 13 mediante sonda nasogástrica una vez al día durante cinco días, a las dosis de 10 mg/kg.

20 En ratones portadores del tumor, el tratamiento comenzó el día 2 después de la exposición, cuando la infiltración del tumor en el tejido cerebral circundante era histológicamente evidente. Los ratones se trataron diariamente con compuesto 13 más TMZ durante 5 días, y se monitorizaron para determinar la mortalidad durante 90 días. Se determinaron los tiempos de supervivencia de la mediana (MST) y se calculó el porcentaje de incremento del tiempo de vida (ILS) como: $\{[MST \text{ (días) de ratones tratados}/MST \text{ (días) de ratones de control}]-1\} \times 100$. La eficacia de los

25 tratamientos se evaluó comparando curvas de supervivencia entre los grupos tratados y de control.

Todos los procedimientos que implicaban ratones y su cuidado se realizaron cumpliendo con las directrices nacionales e internacionales (European Economy Community Council Directive 86/109, OJL318, Dec. 1,1987 y NIH Guide for care and use of laboratory animals, 1985).

30 Se generaron curvas de supervivencia mediante estimador del producto límite de Kaplan-Meier y se evaluaron las diferencias estadísticas entre los diversos grupos (8 animales/grupo) por análisis de orden logarítmico con corrección de Yates (programa informático Primer of Biostatistics, McGraw-Hill, Nueva York, NY). La significancia estadística se determinó a un nivel $p = 0,05$. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $P < 0,05$.

35 Los resultados indican que la administración oral de 10 mg/kg de compuesto 13 aumentó significativamente el tiempo de supervivencia de ratones tratado con la combinación de compuesto 13 + TMZ, y fue significativamente mayor que el observado en animales que reciben TMZ como único agente ($P < 0,0001$). No se observaron diferencias significativas en los tiempos de supervivencia entre los grupos tratados con el control y con TMZ (Figura 1).

2) Modelo de xenoinjerto intracraneal de glioma SJGBM2 en ratones:

40 El compuesto 13 se ensayó en el modelo de xenoinjerto intracraneal de glioma SJGBM2 en ratones (Tentori, et al.

Clin. Cancer Reser. 2003, 9, 5370). Para este fin, el compuesto 13 se administró una vez a 15 min. pre-TMZ a 10 mg/kg, po.

Se encontró que una dosis de 10 mg/kg de compuesto 13 es beneficiosa (Figura 2). Su combinación con TMZ incrementó la MTS de 22,5 d (TMZ sola) a 25 d (P = 0,002).

5 Eficacia in vivo para el Compuesto 37

1) Modelo intracraneal de ratón de melanoma B16:

10 El experimento se realizó como se describe anteriormente para el Compuesto 13. Se investigó si la administración oral de Compuesto 37 (5 mg/kg o 12,5 mg/kg), puede incrementar la eficacia de TMZ frente a melanoma B16 que crece en el sitio del SNC. En ratones que portan el melanoma B16, los resultados indicaron que el tiempo de supervivencia medio de los grupos tratados con la combinación de Compuesto 37 12,5 mg/kg + TMZ fue significativamente mayor que el observado en animales que reciben TMZ como único agente (Figura 3).

2) Modelo de xenoinjerto intracraneal de glioma SJGBM2 en ratones:

15 Entonces se investigó la eficacia del Compuesto 37 usando un modelo ortotópico de xenoinjerto multiforme de glioblastoma humano (SJGBM2) en ratones atímicos. En la Figura 4 se muestra la respuesta de SJGBM2 a TMZ, usada como único agente o en combinación con el Compuesto 37 (10 mg/kg o 20 mg/kg) durante cinco días o en combinación con el Compuesto 37 (MGI25036) 10 mg/kg durante cinco días seguido de un tratamiento de 14 días con el Compuesto 37 100 mg/kg como único agente. Los resultados indican que la administración oral de Compuesto 37 (10 mg/kg o 20 mg/kg) + TMZ prolongó significativamente la supervivencia de ratones que portaban tumor con respecto a controles o a animales tratados con TMZ. Se debería observar que en este modelo de tumor, TMZ fue ineficaz. El tratamiento con 10 mg/kg de Compuesto 37 + TMZ durante cinco días, seguido de una dosis elevada de Compuesto 37 (100 mg/kg) durante 14 días, aumentó significativamente la supervivencia de los animales con respecto a 10 mg/kg de Compuesto 37 + TMZ durante cinco días.

3) Potenciación del tratamiento de radiación de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

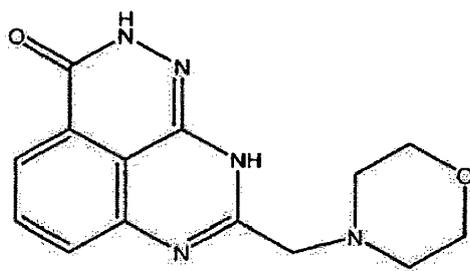
25 Se usó la estirpe celular de HNSCC humana JHU012, que se ha caracterizado previamente de forma genética y que se obtuvo originalmente en los Johns Hopkins University Head and Neck Laboratories a partir de explantes tumorales humanos. La estirpe celular se mantuvo en medio RPMI 1640 con 10% de suero fetal bovino y 1% de penicilina/estreptomina a 5% de CO₂ en incubadoras humidificadas a 37°C. Los experimentos se llevaron a cabo en ratones atímicos BALB/c machos de 6 semanas nu/nu. Los animales se dividieron al azar en los siguientes grupos de tratamiento: Grupo 1 – controles, Grupo 2 – radiación sola (2 Gray (gy)/día durante 2 días), Grupo 3 – 100 mg/kg de Compuesto 37 solo oralmente (PO) qdx17, Grupo 4 – 30 mg/kg de Compuesto 37 PO + radiación, Grupo 5 – 100 mg/kg de Compuesto 37 PO + radiación, consistiendo cada grupo en 8 ratones. Los ratones se anestesiaron mediante inyección intraperitoneal de 3-5 ml de tribromoetanol. Los tumores se establecieron en el flanco derecho mediante inyección subcutánea de 1×10^7 células. Catorce días después de la inyección de las células, los tumores se expusieron quirúrgicamente y se midieron en 3 dimensiones usando calibres. Entonces se dosificó oralmente el Compuesto 37 en los Grupos de tratamiento 3-5. En los Grupos 4 y 5, los animales recibieron Compuesto 37 15 minutos antes de la radiación (2 gy/día durante 2 días). En el día 31 después de la inoculación de las células tumorales, los tumores se expusieron nuevamente de forma quirúrgica y se midieron en 3 dimensiones usando calibres. Se observó una inhibición significativa del crecimiento tumoral en el Grupo 5 tratado con 100 mg/kg de Compuesto 37 administrado oralmente + radiación (volumen del tumor al final del experimento = 209,04 mm³) en comparación con el Grupo 1 de control (volumen del tumor al final del experimento = 585,9 mm³ p < 0,01). (Figura 5) El compuesto 37 a 30 mg/kg en combinación con radiación no tuvo ningún efecto significativo sobre la inhibición del crecimiento tumoral, en comparación con radiación sola (Figura 5). Además, 100 mg/kg de Compuesto 37 PO qdx17 solo no tuvo ningún efecto significativo sobre la inhibición del crecimiento tumoral, en comparación con los controles de vehículo (Figura 5). Esto indica un efecto potenciado cuando la dosis más elevada de Compuesto 37 se combinó con radiación, en oposición a cualquier modalidad de tratamiento sola.

4) Efecto del Compuesto 37 sobre el crecimiento tumoral en ratones que portan tumores deficientes en BRCA-1

50 Se inyectaron subcutáneamente 1×10^6 células carentes de BRCA-1 en el flanco derecho de ratones hembras nu/nu (6-7 semanas; Harlan Sprague Dawley, Indianápolis Indiana). Después de aproximadamente 10-14 días, los tumores tenían aproximadamente 100 mm³. Los ratones se clasificaron en grupos de manera que el tamaño medio tumoral fue similar entre grupos con desviaciones estándar mínimas. La dosis comenzó el día después de la clasificación, y el volumen tumoral se monitorizó tres veces por semana. Los tumores se midieron en dos diámetros, y el volumen se calculó mediante $(1 \times w)^2/2$. Los ratones se retiraron del estudio cuando los tumores alcanzaron 1500 mm³. El "tiempo de punto final" o TTE (el número de días que tarda el tumor en alcanzar 1500 mm³ o más) es el punto final del estudio. El Compuesto 37 pesó cada 2-3 días y se solubilizó en agua embotellada estéril (J.T. Baker, Ultrapure Bioreagent 4221-02) hasta 10 mg/ml. El compuesto se dosificó oralmente, de forma diaria durante 28 días desde el comienzo del estudio – día 1. Se utilizó un control positivo, usando un inhibidor de PARP bien conocido que se mostró que es eficaz como un agente en solitario en los modelos de BRCA (Bryant et al). El agente del control positivo se dosificó a 25 mg/kg IP qdx5 desde el comienzo del experimento. El Compuesto 37 a 100 mg/kg fue eficaz

retardando significativamente el crecimiento de tumores en el modelo carente de BRCA-1 en los dos momentos en que se ensayó. Cuando la dosificación del Compuesto 37 se detuvo en el día 28, los tumores comenzaron a crecer aproximadamente 10-14 días más tarde. El Compuesto 37 no sólo retrasó significativamente el crecimiento tumoral en comparación con controles de vehículo, sino también retrasó el crecimiento tumoral en comparación con el control positivo ($p < 0,05$) en ambos experimentos.

Se llevó a cabo un estudio para comparar la biodisponibilidad y niveles plasmáticos cerebrales de diversos mamíferos a los que se les administraron los compuestos descritos y un compuesto similar de la técnica anterior. El compuesto de la técnica anterior tiene la siguiente fórmula:



El estudio comparativo se llevó a cabo como sigue:

Se dosificaron inhibidores de PARP en disoluciones acuosas ya sea mediante inyección intravenosa de bolo (< 1 min.), o mediante sonda nasogástrica oral. Para perros, se llevó a cabo la dosificación intravenosa y oral en un diseño cruzado con un período de reposo farmacológico de una semana entre las rutas de las dosis. La dosis de cribado fue 30 mg/kg para cada compuesto. Para ratones, se sacrificaron tres animales por punto de tiempo mediante asfixia con CO₂, y se recogió sangre mediante punción cardíaca. Para ratas y perros, se tomaron muestras de sangre en serie a diversos puntos de tiempo a partir del número indicado de animales. Para ratas, el volumen de sangre muestreado se sustituyó inmediatamente con un volumen 2X de sangre de rata donante:disolución salina heparinizada 1:1. Las muestras de sangre se transfirieron a recipientes heparinizados, se mezclaron previamente, y se almacenaron en hielo hasta la centrifugación para preparar plasma. El plasma se transfirió a recipiente frescos y se almacenaron a $\leq -70^{\circ}\text{C}$ hasta el bioanálisis. En algunos casos, se recogieron cerebros o tejido tumoral tras el sacrificio, y se almacenaron a $\leq -70^{\circ}\text{C}$ hasta el bioanálisis.

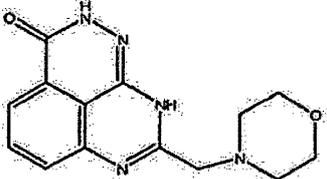
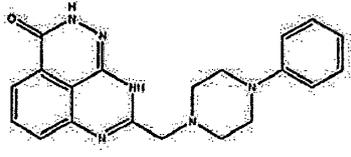
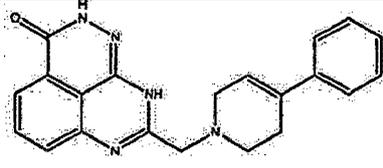
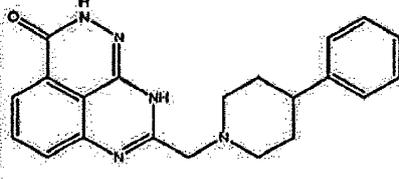
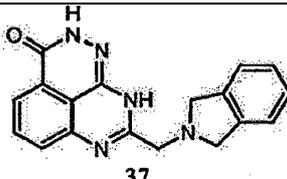
Las muestras de plasma se procesaron mediante precipitación con acetonitrilo, evaporación y reconstitución. Las muestras de cerebro y de tejido tumoral se homogeneizaron con disolución salina tamponada con fosfato, pH 7,4, se precipitaron con acetonitrilo, seguido de la evaporación y reconstitución. Las muestras reconstituidas se analizaron frente a patrones de calibración de matriz mediante LC-MS/MS. El comportamiento del método bioanalítico se verificó mediante el comportamiento de muestras de control de calidad. Generalmente, el límite inferior de cuantificación del plasma fue 5 ng/ml. Los límites de cuantificación inferiores del tejido dependen del grado de dilución durante la homogeneización, pero habitualmente fueron 15 a 20 ng/g.

Los datos de la concentración de plasma, de cerebro y de tumor se procesaron mediante análisis farmacocinético no compartimentalizado usando WinNonlin Professional Versión 4.1. La AUC se calculó usando la regla lineal/log. Los puntos de tiempo para la fase Lambda Z se seleccionaron mediante inspección visual. Las pendientes de las fases terminales se calcularon mediante regresión lineal no ponderada.

Se ensayaron inhibidores de PARP selectivos para determinar propiedades farmacocinéticas de plasma y de tejido básicas en ratones, ratas, y perros. Tras la evaluación, esta familia de compuestos parece estar oralmente biodisponible en todas las especies y penetrar el cerebro y el tejido tumoral. La Tabla 1 resume la biodisponibilidad oral (PO) para los compuestos 8, 13, 36 y 37 y el compuesto comparativo en ratones y ratas, y la relación cerebro/plasma (B/P) para estos cinco compuestos en ratones y ratas.

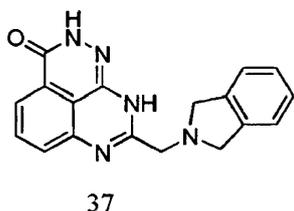
Los resultados del estudio comparativo se resumen en la Tabla II. Los resultados muestran que aunque el compuesto de la técnica anterior tiene buena biodisponibilidad, el compuesto de la técnica anterior tiene una relación de niveles de cerebro a plasma que es muy baja. Inesperadamente, los compuestos descritos de Fórmula (I) tienen una buena relación de nivel de cerebro a plasma en comparación con el compuesto de la técnica anterior. Estos resultados muestran que los compuestos descritos están inesperadamente disponibles para el sistema nervioso central cuando se necesite para el beneficio terapéutico, en comparación con el compuesto de la técnica anterior.

Tabla II. Comparación de biodisponibilidad (PO) y relación de niveles de cerebro a plasma (B/P) para compuestos de Fórmula (I) seleccionados, con respecto a un compuesto de la técnica anterior relacionado

Compuesto	PO en ratones	B/P en ratones	PO en ratas	B/P en ratas
 <p>Compuesto comparativo</p>	77%	<5%	77%	<5%
 <p>8</p>	49%	49%	58%	40%
 <p>13</p>	61%	46%	51%	42%
 <p>36</p>	75%	30-64%	50%	71-117%
 <p>37</p>	81%	26%	45%	36%

REIVINDICACIONES

1. El compuesto 37



o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato o hidrato del mismo.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato o hidrato del compuesto 37.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 37.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que la sal farmacéuticamente aceptable comprende un ácido orgánico.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 37.
6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, que comprende además un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en temozolomida, adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina 2, irinotecán, paclitaxel, topotecán, un taxoide, dactinomicina, danorrubicina, 4'-desoxidoxorrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, neomicina, gentamicina, etopósido, 4-OH ciclofosfamida, un complejo de coordinación de platino, y sus mezclas.
- 15 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que dicho agente quimioterapéutico es temozolomida o una sal de la misma.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, para uso en la quimiosensibilización o radiosensibilización de células cancerosas en un mamífero que necesita quimioterapia o terapia de radiación, respectivamente.
- 20 10. El compuesto o la composición farmacéutica de la reivindicación 9, en el que dicho mamífero es un ser humano.
- 25 11. El compuesto o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 ó 10, en el que las células cancerosas se seleccionan del grupo que consiste en tumores que producen ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de linfocitos T, cáncer endometrial, cáncer esofágico, sarcoma de Ewing, cáncer de vesícula biliar, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, linfoma hodgkiniano, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (microcítico y/o no microcítico), efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer de ovario (de células germinales), cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pene, retinoblastoma, cáncer de piel, sarcoma de tejidos blandos, carcinomas de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, neoplasias trofoblásticas, cáncer de útero, cáncer vaginal, cáncer de la vulva y tumor de Wilm.
- 30 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, para uso en el tratamiento de un mamífero que tiene cáncer caracterizado por tener un defecto en la ruta de recombinación homóloga (HR) de la reparación del ADN bicatenario.
- 35 13. El compuesto o la composición farmacéutica de la reivindicación 12, en el que dicho mamífero es un ser humano.
- 40 14. El compuesto o la composición farmacéutica de la reivindicación 12 ó 13, en el que el cáncer tiene un fenotipo seleccionado del grupo que consiste en i) un defecto de BRCA-1, ii) un defecto de BRCA-2, iii) un defecto de BRCA-1 y BRCA-2, y iv) anemia de Fanconi.
- 45 15. El compuesto o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama o cáncer ovárico.

Figura 1

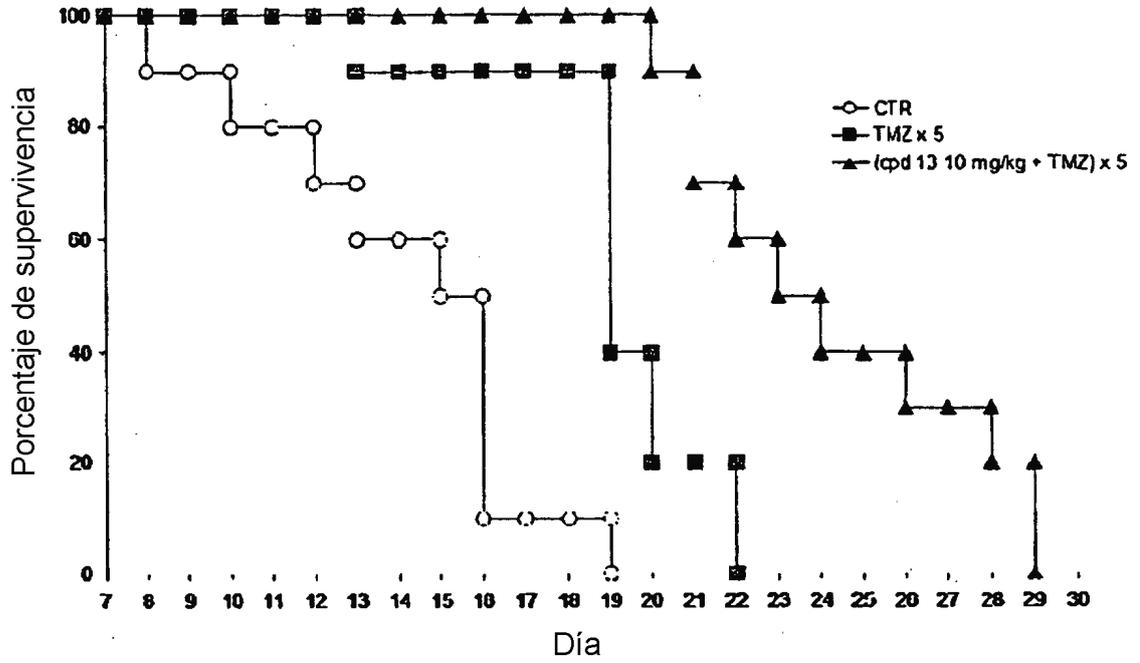


Figura 2

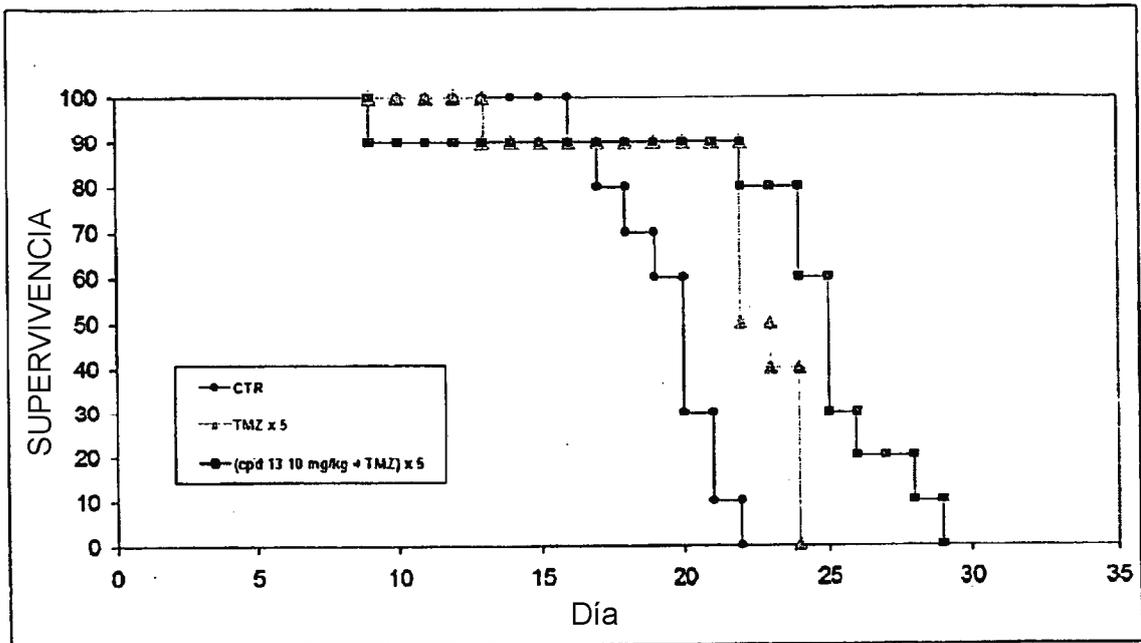


Figura 3

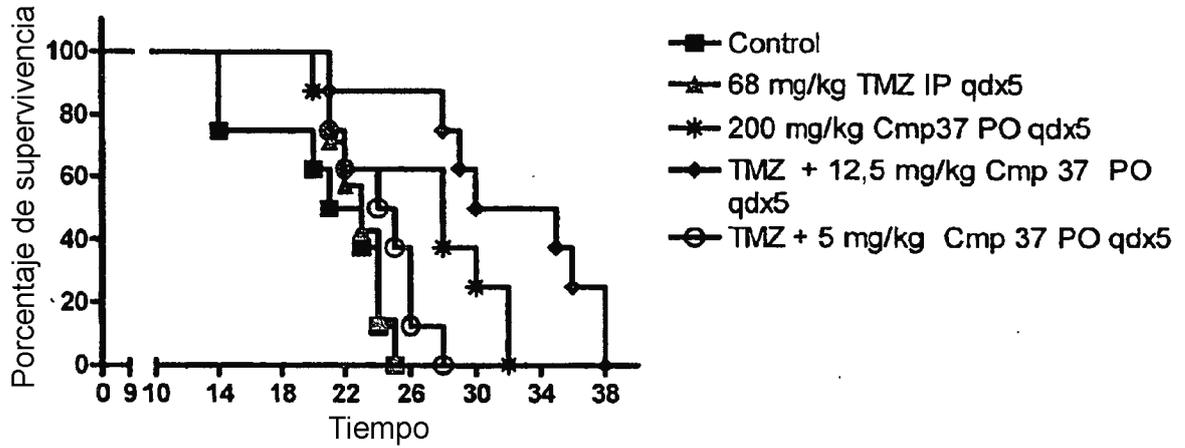


Figura 4

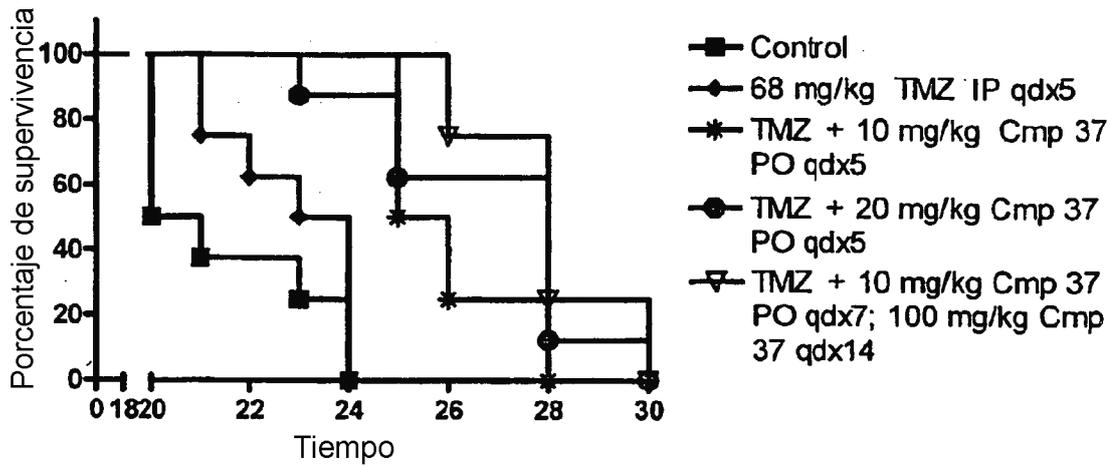


Figura 5

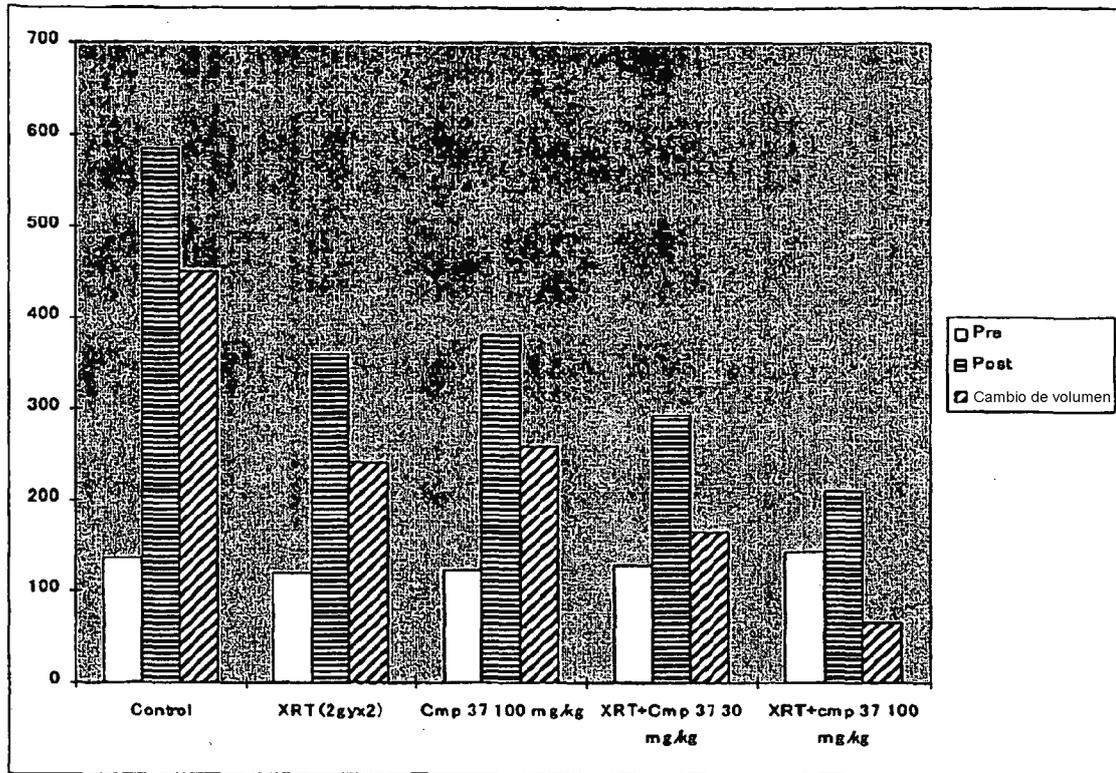


Figura 6

