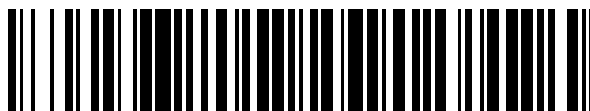


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 131**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/10** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2009** **E 09700579 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 2240466**

54 Título: **Salas farmacéuticamente aceptables de 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida**

30 Prioridad:

**08.01.2008 US 10333**

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

**14.10.2015**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME LIMITED (50.0%)**  
**Hertford Road**  
**Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, GB y**  
**MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**FOLEY, JENNIFER R. y**  
**WILSON, ROBERT DARRIN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 548 131 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

Sales farmacéuticamente aceptables de 2-{4-[(3S)-piperidin-3- il]fenil} -2H-indazol-7-carboxamida

5 **Antecedentes de la invención**

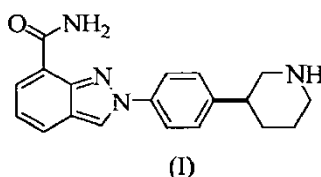
- La presente invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un indazol sustituido con amida que son inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), antes conocida como poli(ADP-ribosa)sintasa y poli(ADP-ribosil)transferasa. Los compuestos de la presente invención son útiles como monoterapias en tumores con defectos específicos en las rutas de reparación de ADN y como potenciadores de ciertos agentes de daño de ADN tales como agentes antineoplásicos y radioterapia. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para reducir la necrosis celular (en ictus e infarto de miocardio), regular por disminución la inflamación y las lesiones tisulares, tratar infecciones retrovirales y proteger contra la toxicidad de la quimioterapia.
- 15 La poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) constituye una superfamilia de dieciocho proteínas que contienen dominios catalíticos PARP (Bioessays (2004) 26:1148). Estas proteínas incluyen PARP-1, PARP-2, PARP-3, tankirasa-1, tankirasa-2, vaultPARP y TiPARP. La PARP-1, el miembro fundador, consiste en tres dominios principales: un dominio de unión a ADN amino (N)-terminal (DBD) que contiene dos dedos de cinc, el dominio de automodificación y un dominio catalítico carboxi (C)-terminal.
- 20 Las PARP son enzimas nucleares y citoplasmáticas que escinden el NAD<sup>+</sup> en nicotinamida y ADP-ribosa para formar polímeros de ADP-ribosoma ramificados y largos en las proteínas diana, incluyendo topoisomerasas, histonas y la propia PARP (Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 245:1-10).
- 25 Se han implicado a la poli(ADP-ribosil)ación en varios procesos biológicos, incluyendo la reparación de ADN, la transcripción génica, la progresión del ciclo celular, la muerte celular, las funciones de la cromatina y la estabilidad genómica.
- 30 Se ha mostrado que la actividad catalítica de PARP-1 y PARP-2 se estimula rápidamente por roturas en la cadena de ADN (véase Pharmacological Research (2005) 52:25-33). En respuesta al daño en el ADN, la PARP-1 se une a muescas en el ADN sencillo y doble. En condiciones fisiológicas normales existe una actividad PARP mínima, sin embargo, tras el daño al ADN se produce una actividad inmediata de actividad PARP de hasta 500 veces. Tanto PARP-1 como PARP-2 detectan interrupciones en la cadena de ADN actuando como sensores de muescas, que proporcionan señales rápidas para detener la transcripción y reclutar las enzimas requeridas para la reparación de ADN en el sitio del daño. Puesto que la radioterapia y muchos enfoques de quimioterapia para el tratamiento del cáncer actúan induciendo daños en el ADN, los inhibidores de PARP son útiles como quimio- y radiosensibilizadores para el tratamiento del cáncer. Se ha indicado que los inhibidores de PARP son eficaces en la radiosensibilización de células tumorales hipóxicas (documentos US 5.032.617, US 5.215.738 y US 5.041.653).
- 40 La mayoría de los efectos biológicos de PARP se relacionan con este proceso de poli(ADP-ribosil)ación que influye en las propiedades y la función de las proteínas diana; con los oligómeros de PAR que, cuando se escinden de las proteínas poli (ADP- ribosil)adas, confieren distintos efectos celulares; la asociación física de PARP con proteínas nucleares para formar complejos funcionales y la reducción del nivel celular de su sustrato NAD<sup>+</sup> (Nature Review (2005) 4:421-440).
- 45 Además de estar implicado en la reparación del ADN, la PARP también puede actuar como un mediador de la muerte celular. Su activación excesiva en condiciones patológicas tales como isquemia y lesión por reperusión puede dar como resultado un agotamiento sustancial del NAD<sup>+</sup> intercelular, que puede conducir a la alteración de varias rutas metabólicas dependientes de NAD<sup>+</sup> y da como resultado la muerte celular (véase Pharmacological Research (2005) 52:44-59). Como resultado de la activación de PARP, los niveles de NAD<sup>+</sup> disminuyen significativamente. La activación extensa de PARP conduce al agotamiento grave de NAD<sup>+</sup> en células que padecen daños masivos en el ADN. La corta semivida de la poli(ADP-ribosa) da como resultado una velocidad de renovación rápida, puesto que una vez que se ha formado la poli(ADP-ribosa), se degrada rápidamente por acción de la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARG) activa constitutivamente. PARP y PARG forma un ciclo que convierte una gran cantidad de NAD<sup>+</sup> en ADP-ribosa, causando una reducción de NAD<sup>+</sup> y ATP a menos de 20 % del nivel normal. Un escenario tal es especialmente perjudicial durante la isquemia cuando la privación de oxígeno ya ha deteriorado drásticamente la producción de energía celular. Se asume que la posterior producción de radicales libres durante reperusión es una causa principal de daño tisular. Parte de la reducción de ATP, que es típica en muchos órganos durante la isquemia y la reperusión, podría ligarse al agotamiento de NAD<sup>+</sup> debido a la renovación de la poli(ADP-ribosa). Por lo tanto, cabe esperar que la inhibición de PARP conserve el nivel de energía celular y, de este modo, potenciar la supervivencia de los tejidos isquémicos después de la agresión. Los compuestos que son inhibidores de PARP son, por lo tanto, útiles para tratar afecciones que son el resultado de la muerte celular mediada por PARP, incluyendo afecciones neurológicas tales como ictus, traumatismo y enfermedad de Parkinson.
- 60 Se ha demostrado que los inhibidores de PARP son útiles para la muerte específica de tumores deficientes en BRCA- 1 y BRCA-2 (Nature (2005) 434:913-916 y 917-921; y Cáncer Biology & Therapy (2005) 4:934-936).
- 65

- Se ha demostrado que los inhibidores de PARP potencian la eficacia de los fármacos antineoplásicos (Pharmacological Research (2005) 52:25 - 33), incluyendo los compuestos de platino tales como cisplatino y carboplatino (Cancer Chemother Pharmacol (1993) 33:157 - 162 and Mol Cancer Ther (2003) 2:371 - 382). Se ha demostrado que los inhibidores de PARP aumentan la actividad antitumoral de los inhibidores de topoisomerasa I tales como irinotecán y topotecán (Mol Cancer Ther (2003) 2:371 - 382; and Clin Cancer Res (2000) 6:2860 - 2867) y esto se ha demostrado en modelos *in vivo* (J Natl Cancer Inst (2004) 96:56 - 67).
- Se ha demostrado que los inhibidores de PARP restauran la susceptibilidad a los efectos antiproliferativos y citotóxicos de temozolomida (TMZ) (véase Curr Med Chem (2002) 9:1285 - 1301 y Med Chem Rev Online (2004) 1:144 - 150). Esto se ha demostrado en varios modelos *in vitro* (Br J Cancer (1995) 72:849 - 856; Br J Cancer (1996) 74:1030 - 1036; Mol Pharmacol (1997) 52:249 - 258; Leukemia (1999) 13:901 - 909; Glia (2002) 40:44 - 54; y Clin Cancer Res (2000) 6:2860 - 2867 y (2004) 10:881 - 889) y en modelos *in vivo* (Blood (2002) 99:2241 - 2244; Clin Cancer Res (2003) 9:5370 - 5379 y J Natl Cancer Inst (2004) 96:56 - 67). También se ha demostrado que los inhibidores de PARP previenen la aparición de necrosis inducida por agentes metilantes de N3-adenina selectivos tales como MeOSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)-lexitropsina (Me-Lex) (Pharmacological Research (2005) 52:25 - 33).
- Se ha demostrado que los inhibidores de PARP actúan como sensibilizadores de radiación. Se ha indicado que los inhibidores de PARP son eficaces en la radiosensibilización de células tumorales (hipóxicas) y eficaces en la prevención de la recuperación de células tumorales de daños den el ADN potencialmente letales (Br. J. Cancer (1984) 49(Suppl. VI):34 - 42; y Int. J. Radiat. Bioi. (1999) 75:91 - 100) y subletales (Clin. Oncol. (2004) 16(1):29 - 39) después de terapia de radiación, presumiblemente por su capacidad para evitar la reunión de la rotura en la cadena del ADN y afectando a varias rutas de señalización de daño de ADN.
- También se ha demostrado que los inhibidores de PARP son útiles para tratar enfermedades miocárdicas agudas y crónicas (véase Pharmacological Research (2005) 52:34 - 43). Por ejemplo, se ha demostrado que inyecciones únicas de inhibidores de PARP han reducido el tamaño del infarto causado por isquemia y reperfusión de músculo cardíaco o esquelético en conejos. En estos estudios, una sola inyección de 3-amino-benzamida (10 mg/kg), un minuto antes de la oclusión o un minuto antes de la reperfusión, causó reducciones similares en el tamaño del infarto en el corazón (32-42 %) mientras que 1,5-dihidroxisoquinolina (1 mg/kg), otro inhibidor de PARP, redujo el tamaño del infarto en un grado comparable (38-48 %). Estos resultados hacen razonable asumir que los inhibidores de PARP podrían recuperar un corazón previamente isquémico o lesión por reperfusión de tejido muscular esquelético (PNAS (1997) 94:679 - 683). También se han notificado hallazgos similares en cerdos (Eur. J. Pharmacol. (1998) 359:143 - 150 and Ann. Thorac. Surg. (2002) 73:575 - 581) y en perros (Shock. (2004) 21:426 - 32).
- Se ha demostrado que los inhibidores de PARP son útiles para tratar ciertas enfermedades vasculares, choque séptico, lesión isquémica y neurotoxicidad (Biochim. Biophys. Acta (1989) 1014:1 - 7; J. Clin. Invest. (1997) 100: 723 - 735). El daño en el ADN por radicales de oxígeno que conduce a roturas en la cadena del ADN, que son reconocidas posteriormente por la PARP, es un factor contribuyente principal para tales enfermedades como se muestra en los estudios de inhibidores de PARP (J. Neurosci. Res. (1994) 39:38 - 46 y PNAS (1996) 93:4688 - 4692). También se ha demostrado que PARP desempeña un papel en la patogenia del choque hemorrágico (PNAS (2000) 97:10203 - 10208).
- Se ha demostrado que los inhibidores de PARP son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (véase Pharmacological Research (2005) 52:72 - 82 y 83 - 92).
- También se ha demostrado que la infección retroviral eficaz de células de mamífero se bloquea por la inhibición de la actividad de PARP. Se ha mostrado que dicha inhibición de infecciones por vector retroviral recombinante se produce en diversos tipos celulares diferentes (J. Virology, (1996) 70(6):3992 - 4000). Por tanto, se han desarrollado inhibidores de PARP para su uso en terapias antivirales y en el tratamiento del cáncer (documento WO 91/18591).
- En experimentos *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que pueden usarse inhibidores de PARP para el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes tales como la diabetes Tipo I y las complicaciones diabéticas (Pharmacological Research (2005) 52:60 - 71).
- Se ha especulado que la inhibición de PARP retarda la aparición de características del envejecimiento en fibroblastos humanos (Biochem. Biophys. Res. Comm. (1994) 201(2):665 - 672 y Pharmacological Research (2005) 52:93 - 99). Esto puede estar relacionado con el papel que la PARP desempeña en el control de la función de los telómeros (Nature Gen., (1999) 23(1):76 - 80).
- La gran mayoría de los inhibidores de PARP hasta la fecha interactúan con el dominio de unión a nicotinamida de la enzima y se comportan como inhibidores competitivos con respecto a NAD<sup>+</sup> (Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14:1531 - 1551). Los análogos estructurales de la nicotinamida, tales como benzamida y derivados, estuvieron entre los primeros compuestos investigados como inhibidores de PARP. Sin embargo, estas moléculas tienen una actividad inhibitoria débil y poseen otros efectos no relacionados con la inhibición de PARP. Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar inhibidores potentes de la enzima PARP.

Se han descrito previamente inhibidores de PARP estructuralmente relacionados. El documento WO 1999/59973 divulga anillos de benceno sustituidos con amida fusionados con anillos heteroaromáticos de 5 miembros; el documento WO2001/85687 divulga indoles sustituidos con amida; los documentos WO 1997/04771, WO 2000/26192, WO 2000/32579, WO 2000/64878, WO 2000/68206, WO 2001/21615, WO 2002/068407, WO 2003/106430 y WO 2004/096793 divulgan benzoimidazoles sustituidos con amida; el documento WO 2000/29384 divulga benzoimidazoles e indoles sustituidos por amida; y el documento EP 0879820 divulga benzoxazoles sustituidos con amida. En los documentos WO2007/113596 y WO07/113596 también se divulgan indazolcarboxamidas relacionadas estructuralmente.

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

La presente invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I:



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

Compuestos concretos de la presente invención son:

4-metilbencenosulfonato de (3.S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 Sulfato de (3.S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 Bencenosulfato de (3.S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 Fumarato de (3.S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 Succinato de (3.S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;

y estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

Un compuesto concreto de la presente invención es:

4-metilbencenosulfonato de (3.S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 o un estereoisómero o tautómero del mismo.

Un compuesto concreto de la presente invención es:

sulfato de (3.S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 o un estereoisómero o tautómero del mismo.

Un compuesto concreto de la presente invención es:

bencenosulfato de (3.S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 o un estereoisómero o tautómero del mismo.

Un compuesto concreto de la presente invención es:

fumarato de (3.S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 o un estereoisómero o tautómero del mismo.

Un compuesto concreto de la presente invención es:

succinato de (3.S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 o un estereoisómero o tautómero del mismo.

La presente invención también incluye en su alcance N-óxidos de los compuestos. En general, dichos N-óxidos pueden formarse sobre cualquier átomo de nitrógeno disponible. Los N-óxidos pueden formarse por medios convencionales, tales como hacer reaccionar los compuestos con oxona en presencia de alúmina húmeda.

5 La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que se pueden convertir fácilmente *in vivo* en los compuestos requeridos. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados adecuados del profármaco se describen en, por ejemplo, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

10 Un profármaco puede ser un derivado farmacológicamente inactivo de una sustancia biológicamente activa (el "fármaco madre" o "molécula madre") que requiere transformación dentro del cuerpo para liberar el fármaco activo, y que tiene propiedades de liberación mejoradas sobre la molécula fármaco madre. La transformación *in vivo* puede ser, por ejemplo, el resultado de algún proceso metabólico, tal como hidrólisis química o enzimática de un éster carboxílico, fosfórico o sulfúrico, o reducción u oxidación de una funcionalidad susceptible.

15 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E.L. Eliel y S.H. Wilen. Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, páginas 11191190), y se producen en forma de racematos, mezclas racémicas y como diaestereómeros individuales, estando todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos, incluidos los isómeros ópticos, estando todos estos estereoisómeros incluidos en la presente invención. Además, los compuestos divulgados en el presente documentos pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas estén incluidas en el alcance de la invención, aunque solo se representa una estructura tautomérica.

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

Los compuestos pueden existir en varias formas polimórficas diferentes.

30 La base libre de los compuestos de la presente invención se puede protonar en el o los átomos N de una amina y/o N que contiene un resto heterociclo para formar una sal. La expresión "base libre" se refiere a los compuestos amina en forma distinta a una sal. La forma libre de los compuestos de sales específicas descritos se puede aislar usando técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, la forma libre se puede regenerar tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada, tal como NaOH acuoso diluido, carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato sódico. Las formas libres pueden diferir de sus formas de sales respectivas algo en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácido y de base son, de otro modo, farmacéuticamente equivalente a sus formas libres respectivas para los fines de la invención.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden sintetizarse a partir de los compuestos de fórmula I que contienen restos básicos mediante procedimientos químicos convencionales. En general, las sales de los compuestos básicos se preparan bien mediante cromatografía de intercambio iónico o mediante reacción de la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido orgánico o inorgánico formador de sales deseado en un disolvente adecuado o varias combinaciones de disolventes.

45 De este modo, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula I mediante la reacción con un ácido inorgánico, orgánico o ácido polimérico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos tales como ácido toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido bencenosulfónico, ácido fumárico o ácido succínico, especialmente ácido toluenosulfónico.

50 Preferentemente, una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención contiene 1 equivalente de un compuesto de fórmula (I) y 1, 2 o 3 equivalentes de un ácido. En una forma de realización, una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención contiene 2 equivalentes de un compuesto de fórmula (I) y 1, equivalente de un ácido.

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

60 En Berg et al (1977) J. Pharm. Sci., 'Pharmaceutical Salts', 66:1 – 19 se describe más a fondo la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas en lo que antecede y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas.

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

Los compuestos de invención se pueden usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

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

10 Por tanto, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

15 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de afecciones que se pueden mejorar mediante la inhibición de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

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

20 Las compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluidas las afecciones resultantes del rechazo de trasplante de órganos, tales como; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluidas artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con el incremento de la reabsorción ósea; enfermedades inflamatorias intestinales tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias pulmonares tales como asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; enfermedades inflamatorias del ojo, incluidas distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmia simpática y endoftalmitis; enfermedades inflamatorias crónicas de la encía, incluidas gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón incluidas complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel incluidas esclerodermatitis, psoriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluidas enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomiелitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmune; complicaciones diabéticas, incluidas, pero sin limitaciones, vasculitis del complejo inmune, lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedades inflamatorias del corazón tales como miocardiopatía, enfermedad cardiaca isquémica, hipercolesterolemia y aterosclerosis; así como diversas otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluidas preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, traumatismo de la médula espinal y cerebral y síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) (insuficiencia orgánica múltiple (IOM)). La enfermedad inflamatoria también puede ser una inflamación sistémica del cuerpo, con ejemplos como choque por organismos grampositivos o gramnegativos, choque hemorrágico o anafiláctico o choque inducido por quimioterapia de cáncer en respuesta a citocinas proinflamatorias, por ejemplo, choque asociado con citocinas proinflamatorias. Tal choque puede inducirse, por ejemplo por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento para el cáncer.

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

50 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

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

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

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de lesiones por reperfusión, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

65 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de afecciones isquémicas, incluidas las causadas por trasplantes de órganos, tales como angina estable, angina inestable,

isquemia miocárdica, isquemia hepática, isquemia de la arteria mesentérica, isquemia intestinal, isquemia crítica de las extremidades, isquemia crítica crónica de las extremidades, isquemia cerebral, isquemia cardiaca aguda, enfermedad isquémica renal, enfermedad isquémica hepática, trastorno isquémico retinal, choque séptico y una enfermedad isquémica del sistema nervioso central, tal como ictus o isquemia cerebral.

5 Por lo tanto, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones isquémicas.

10 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de afecciones isquémicas, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

15 La presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de ictus.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de ictus, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

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

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

25 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de la insuficiencia renal, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

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

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

40 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de enfermedades vasculares distintas de las enfermedades cardiovasculares, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

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

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

55 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

60 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus, incluyendo diabetes de tipo I (diabetes mellitus dependiente de insulina), diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), diabetes gestacional, diabetes autoinmune, insulinopatías, diabetes debida a enfermedad pancreática, diabetes asociada con otras enfermedades endocrinas (tales como síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario o somatostatina), síndrome de resistencia a la insulina tipo A, síndrome de resistencia a la insulina tipo B, diabetes lipoatrófica y diabetes inducida por toxinas de células 3. Los compuestos de la presente invención también puede ser útiles para el tratamiento o prevención de complicaciones de la diabetes, tales como cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como, microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), polineuropatía, gangrena de los pies, enfermedad arterial

coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglucémico-hiperosmolar no cetótico, mononeuropatías, neuropatía autónoma, úlceras del pie, problemas de las articulaciones y una complicación de la membrana mucosa o de la piel (tal como una infección, una dermatopatía diabética, una infección de *Candida* o necrobiosis lipídica diabética, obesidad), hiperlipidemia, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, enfermedad arterial coronaria, retinopatía, neuropatía diabética, polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autónoma, una úlcera de pie, un problema de las articulaciones, una infección fúngica, una infección bacteriana y miocardiopatía.

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

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de la diabetes, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de cáncer incluyendo tumores sólidos tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomas, rhabdomyosarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer pancreático, cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; cánceres de la sangre tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia de linfocitos B linfoblástica aguda, leucemia de linfocitos T linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), tricoleucemia y mieloma múltiple; leucemias agudas y crónicas tales como leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas, mielocíticas; linfomas tales como enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de cadena pesada y policitemia vera; cánceres del SNC y DE cerebro tales como glioma, astrocitoma pilocítico, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, schwannoma vestibular, adenoma, tumor cerebral metastásico, meningioma, tumor espinal y meduloblastoma.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención del cáncer, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

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

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

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



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

5

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

10

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de un cáncer deficiente en la actividad de reparación de DSB dependiente del ADN, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

15

En una forma de realización, las células cancerosas son deficientes en la actividad de reparación de DSB del ADN dependiente de RH de uno o más fenotipos seleccionados de ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51 C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMC1 (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879), RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MRE1 1A (NM-005590), NBS1 (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2, (PARP02) CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51, RAD51p, RAD51C, RAD51D,DMC1, XRCCR, XRCC3, BRCA1, BRCA2, RAD52, RAD54, RAD50,MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATM, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 y RAD9.

20

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

25

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

35

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

40

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de tumores deficientes en BRCA-1 o BRCA-2, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

45

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

50

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

55

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

60

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal.

5 Las combinaciones de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de infecciones retrovirales (documento US 5652260), daños retinales (Curr. Eye Res. (2004), 29:403), senescencia cutánea y daños cutáneos inducidos por UV (documento US5589483 y Biochem. Pharmacol (2002) 63:921).

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, sea sistémica/periférica o en el sitio de acción deseado, incluyendo, pero sin limitaciones, oral (por ejemplo, por ingestión); tópica (incluyendo, por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual), pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo a través de la boca o la nariz); rectal; vaginal; parenteral, (por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal) y mediante implantación de un depósito (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular).

El sujeto puede ser un eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo) un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití, babuinos), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para fabricar composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes de conservación con el fin de proporcionar preparación es farmacéuticamente aceptables y agradables al gusto. Los comprimidos comprenden el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para fabricar comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas que se conoce que enmascaran el gusto desagradable del fármaco o retrasan la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionan una acción sostenida durante un periodo de tiempo largo. Por ejemplo, se pueden emplear un material enmascarador del gusto hidrosoluble tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material retardador tal como etilcelulosa, acetato butirato de celulosa.

Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, Por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo hidrosoluble tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuets, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosa. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión o humectación pueden ser una fosfatida natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilen-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o p-hidroxibenzoato de

n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

5 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se han indicado con anterioridad, y agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

10 Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Ejemplos de agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión son como los que ya se han mencionado en lo que antecede. También pueden estar presentes excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes adicionales. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

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

25 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden también contener un demulcente un conservante, y agentes aromatizantes y colorantes, y antioxidantes.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.

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

40 Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en la corriente sanguínea de un paciente mediante inyección de bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal modo que se mantenga una concentración constante en la circulación del presente compuesto. Con el fin de mantener dicha concentración constante se puede usar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

55 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

60 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica deberá incluir colutorios y gárgaras.).

65 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales y dispositivos de liberación adecuados o por vías transdérmicas, usando las formas de

parches cutáneos transdérmicos bien conocidos para los expertos en la técnica. Para administrar en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse en forma de un supositorio empleando bases, tales como manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto, el nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo, entre otros, la actividad del compuesto concreto, la gravedad de los síntomas individuales, la vía de administración, el momento de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación y la edad, el sexo, el peso, el estado, la salud general y el historial médico previo del paciente. La cantidad del compuesto y la vía de administración serán, en última instancia, a criterio del médico, aunque, en general, la dosis se seleccionará para obtener concentraciones locales en el sitio de acción que alcancen el efecto deseado sin producir muchos daños o efectos secundarios perjudiciales.

La administración *in vivo* se puede efectuar en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) a lo largo del ciclo de tratamiento. Los procedimientos más eficaces para determinar el medio y la dosis de administración son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, con el objetivo de la terapia, con la célula (o células) diana que se estén tratando y con el sujeto que se esté tratando. Se pueden realizar administraciones sencillas o múltiples de las composiciones, cuyos niveles y patrón de dosis selecciona el médico encargado del tratamiento.

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

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

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

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

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

La presente invención también proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso como un accesorio en terapia para el cáncer o para potenciar las células tumorales mediante combinación con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

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

La presente invención también proporciona un método de quimioterapia o radioterapia, en el que el método comprende la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicha sal en combinación con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos. Los compuestos también pueden administrarse en combinación con radiación ionizante y otros agentes quimioterapéuticos.

En la terapia de combinación, los compuestos de la presente invención se pueden administrar antes (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), junto con o después (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de otro agente antineoplásico un sujeto que lo necesite. En diversas formas de realización, los presentes compuestos y otro agente antineoplásico se administran con 1 minuto de diferencia, 10 minutos de diferencia, 30 minutos de diferencia, menos de 1 hora de diferencia, de 1

hora a 2 horas de diferencia, de 2 horas a 3 horas de diferencia, de 3 horas a 4 horas de diferencia, de 4 horas a 5 horas de diferencia, de 5 horas a 6 horas de diferencia, de 6 horas a 7 horas de diferencia, de 7 horas a 8 horas de diferencia, de 8 horas a 9 horas de diferencia, de 9 horas a 10 horas de diferencia, de 10 horas a 11 horas de diferencia, de 11 horas a 12 horas de diferencia, no más de 24 horas de diferencia o no más de 48 horas de diferencia.

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

Los ejemplos de agentes contra cáncer o agentes quimioterapéuticos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden hallarse en *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editores), 6ª edición (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basados sobre las características concretas de los fármacos y el cáncer implicado. Tales agentes antineoplásicos incluyen, entre otros, los siguientes: Inhibidores de HDAC, moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de los receptores retinoideos, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la proteasa del VIH, Inhibidores de la transcriptasa inversa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proliferación celular y la señalización de supervivencia, agentes inductores de la apoptosis y agentes que interfieren con las comprobaciones del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se co-administran con radioterapia.

Los ejemplos de "inhibidores de HDAC" incluyen ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), LAQ824, LBH589, PXD101, MS275, FK228, ácido valproico, ácido butírico y CI-994.

"Moduladores del receptor de estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de estrógenos al receptor, con independencia del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de estrógenos incluyen, entre otros, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fluvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato-4,4'-dihidroxi-benzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

"Moduladores del receptor de andrógenos" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos al receptor, con independencia del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiratenona.

"Moduladores del receptor de retinoides" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides al receptor, con independencia del mecanismo. Los ejemplos de dichos moduladores del receptor de retinoides incluyen bexarotena, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil) retinamida y N-4-carboxifenil retinamida.

"Agentes citotóxicos/citostáticos" se refieren a compuestos que pueden producir muerte celular o inhibir la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente en el funcionamiento de la célula, o inhibir o interferir la miosis celular, incluidos agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercalantes, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de microtúbulos/agentes de estabilización de microtúbulos, inhibidores de las quinasas mitóticas, inhibidores de las quinasas implicadas en la progresión de la mitosis, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores del proteosoma, inhibidores de la ubiquitina ligasa.

Ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, entre otros, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), busulfán, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, aoroplatino, oxaliplatino, temozolomida, metanosulfonato de metilo, procarbazona, dacarbazina, heptaplatino, estramustina, improsulfán tosilato, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, cis-aminadiclo(2-metil-piridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bismu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)]tetracloruro, diarizidinilpermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, doxorubicina, epirubicina, pirarrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-demetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032).

Los ejemplos adicionales incluyen inhibidores de Raf quinasa (tales como Bay43-9006) e inhibidores de mTOR (tales como CCI-779 de Wyeth y Ariad AP23573). Los ejemplos adicionales son los inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002).

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

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

En una realización, el agente alquilante es dacarbazina. La dacarbazina puede administrarse a un sujeto a dosis que varían de aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup> (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dacarbazina se administra por vía intravenosa a un sujeto una vez al día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>.

En una realización, el agente alquilante es procarbazina. La procarbazina puede administrarse a un sujeto a dosis que varían de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la procarbazina se administra por vía intravenosa a un sujeto una vez al día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

En una realización, el agente alquilante es temozolomida. La temozolomida puede administrarse a un sujeto a dosis que varían de aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup> (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la temozolomida se administra por vía oral a un animal una vez al día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>.

Los ejemplos de agentes antimitóticos incluyen: alocolchicina, halicondrina B, colchicina, derivado de colchicina, dolstatina 10, maitansina, rizoxina, tiocolchicina y cisteína de tritilo.

Un ejemplo de agente activable por hipoxia es la tirapazamina.

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

Ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos incluyen paclitaxel, vindesina sulfato, vincristina, vinblastina, vinorelbina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincalcolchicina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, mivobulina isetonato, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil) benceno sulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-L-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, las epotilonas (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, exatecan, gimitecán, diflomotecán, silil-camptotecinas, 9-aminocamptotecina, camptotecina, crisnatol, mitomicina C, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridin-2-(6H) propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',0,4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etopósido fosfato, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoguinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c] quinolin-7-ona y dimesna; inhibidores de topoisomerasa I no camptotecina tales como indolocarbazoles; e inhibidores de topoisomerasa I y II duales tales como benzofenazinas, XR20 115761MLN 576 y benzopiridindoindoles.

En una realización, el inhibidor de topoisomerasa es irinotecán. El irinotecán puede administrarse a un sujeto a dosis que varían de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> (del área de superficie corporal de un sujeto) a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, el irinotecán se administra por vía intravenosa a un sujeto una vez al día durante cinco días consecutivos a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup> los días 1-5, después otra vez por vía intravenosa una vez al día durante cinco días consecutivos los días 28-32 a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>, después otra vez por vía intravenosa una vez al día durante cinco días consecutivos los días 55-59 a una dosis que varía de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>.

- Los ejemplos de inhibidores de quinesinas mitóticas y en particular la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las Publicaciones de PCT WO 01/30768, WO 01/98278, WO 02/056880, WO 03/050.064, WO 03/050.122, WO 03/049.527, WO 03/049.679, WO 03/049.678, WO 03/039460, WO 03/079973, WO 03/099211, WO 2004/039774, WO 03/105855, WO 03/106417, WO 2004/087050, WO 2004/058700, WO 2004/058148 y WO 2004/037171 y las solicitudes de Estados Unidos US 2004/132830 y US 2004/132719. En una realización, los inhibidores de quinesinas mitóticas incluyen, pero sin limitaciones, inhibidores de KSP, inhibidores de MLKP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif14, inhibidores de Mphosph1 e inhibidores de Rab6-KIFL.
- 5
- “Inhibidores de quinasas implicadas en la progresión de la mitosis” incluyen, entre otros, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de las quinasas similar a Polo (PLK) (en particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R<sup>1</sup>.
- 10
- “Agentes antiproliferativos” incluye oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido, tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, y INX3001, antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, fosteabina sódica hidrato, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-deoxicidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina, 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona.
- 15
- 20
- 25 Ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales incluyen los agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de célula cancerosa o específico de célula diana. Ejemplos incluyen Bexxar.
- 30
- “Inhibidores de la HMG-CoA reductasa” se refiere a inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que pueden usarse incluyen, pero sin limitaciones, lovastatina (MEVACOR®; véanse las Patentes de Estados Unidos N° 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las Patentes de Estados Unidos N° 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las Patentes de Estados Unidos N° 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), Fluvastatina (LESCOL®; véanse las Patentes de Estados Unidos N° 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896) y atorvastatina (LIPITOR®; véanse las Patentes de Estados Unidos N° 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952). Las fórmulas estructurales de éstos y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar en los presentes procedimientos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 de febrero de 1996) y las patentes de EE.UU. N° 4.782.084 y 4.885.314. La expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa como se usa en la presente memoria incluye todas las formas de lactona y de ácido abierto (es decir, cuando el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre) farmacéuticamente aceptables, así como las formas de sal y éster de los compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa y, por tanto, el uso de dichas formas de sales, ésteres, ácido abierto y lactona está incluido dentro del alcance de la presente invención.
- 35
- 40
- 45 “Inhibidor de la prenil-proteína transferasa” se refiere a un compuesto que inhibe uno cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil-proteína transferasa, incluida la farnesil-proteína transferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteína transferasa de tipo I (GGTPasa-I) y geranilgeranil-proteína transferasa de tipo II (GGTPasa-II), también denominada Rab GGTPasa).
- 50
- 55
- 60
- 65 Ejemplos de inhibidores de la prenil-proteína transferasas se pueden encontrar en las publicaciones y patentes siguientes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, la patente de EE.UU. n° 5.420.245, la patente de EE.UU. n° 5.523.430, la patente de EE.UU. n° 5.532.359, la patente de EE.UU. n° 5.510.510, la patente de EE.UU. n° 5.589.485, la patente de EE.UU. n° 5.602.098, la publicación de patente europea 0 618 221, la publicación de patente europea 0 675 112, la publicación de patente europea 0 604 181, la publicación de patente europea 0 696 593, los documentos WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, la patente de EE.UU. n° 5.661.152, los documentos WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, la patente de EE.UU. n° 5.571.792, WO 96/17861, los documentos WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y la patente de EE.UU. n° 5.532.359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de prenil-proteína transferasa en la angiogénesis véase European J. of Cancer (1999), 35 (9): 1394-1401.

“Inhibidores de angiogénesis” hace referencia a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, a pesar del mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero sin limitación, inhibidores de tirosina quinasa, tales como inhibidores de los receptores tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de factores de crecimiento derivados de la epidermis, factores de crecimiento derivados de fibroblastos o derivados de las plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de la matriz), bloqueadores de integrina, interferón  $\alpha$ , interleucina-12, pentosán polisulfato, inhibidores de ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como aspirina e ibuprofeno así como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 tales como celecoxib y rofecoxib (PNAS (1992) 89:7384; JNCI (1982) 69:475; Arch. Ophthalmol. (1990) 108:573; Anat. Rec. (1994) 238:68; FEBS Letters (1995) 372:83; Clin. Orthop. (1995) 313:76; J. Mol. Endocrinol. (1996) 16:107; Jpn. J. Pharmacol. (1997) 75:105; Cancer Res. (1997) 57:1625 (1997); Cell (1998) 93:705; Intl. J. Mol. Med. (1998) 2:715; J. Biol. Chem. (1999) 274:9116), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase J. Lab. Clin. 105:141 Med (1985) -145) y anticuerpos para VEGF (véase Nature Biotechnology (1999) 17:963-968; Kim y col (1993) -844; documento WO 00/44777; y documento WO 00/61186).

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

“Agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular” hace referencia a compuestos que inhiben proteínas cinasas que transducen señales de puntos de control del ciclo celular, sensibilizando de este modo la célula cancerosa frente a los agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, inhibidores de las cinasas CHK1 y CHK2 y de cdk y cdc cinasas y ejemplos específicos son 7-hidroxiestaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

“Inhibidores de la vía de señalización de la supervivencia y proliferación celular” hace referencia a agentes farmacéuticos que inhiben los receptores de la superficie celular y las cascadas de transducción de señal posteriores a los receptores de superficie celular. Tales agentes incluyen inhibidores de inhibidores del EGFR (por ejemplo, gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo, trastuzumab), inhibidores de IGF1R (por ejemplo, los desvelados en el documento WO 03/059951), inhibidores de LOS receptores de citocinas, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002), serina/treonina Cinasas (incluyendo, pero sin limitaciones, inhibidores de Akt tales como los descritos en los documentos (WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279; WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), inhibidores de la Raf cinasa (por ejemplo, BAY-43-9006), inhibidores de la MEK (por ejemplo, CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo, Wyeth CCI-779 y Ariad AP23573). Tales agentes incluyen compuestos inhibidores de moléculas pequeñas y antagonistas de anticuerpos.

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

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

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar el cáncer en combinación con combinación con uno cualquiera o más los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot<sup>®</sup>); aldesleukin (Prokine<sup>®</sup>); Aldesleukin (Proleukin<sup>®</sup>); Alemtuzumab (Campath<sup>®</sup>); alitretinoína (Panretin<sup>®</sup>); alopurinol (Zyloprim<sup>®</sup>); altretamina (Hexalen<sup>®</sup>); amifostina (Ethyol<sup>®</sup>); anastrozol (Arimidex<sup>®</sup>); trióxido de arsénico (Trisenox<sup>®</sup>); asparaginasa (Elspar<sup>®</sup>); azacitidina (Vidaza<sup>®</sup>); bevacuzimab (Avastin<sup>®</sup>); cápsulas de bexaroteno (Targretin<sup>®</sup>); gel de bexaroteno (Targretin<sup>®</sup>); bleomicina (Blenoxane<sup>®</sup>); bortezomib (Velcade<sup>®</sup>); busulfan intravenoso (Busulfex<sup>®</sup>); busulfan oral (Myleran<sup>®</sup>); calusterona (Methosarb<sup>®</sup>); capecitabina (Xeloda<sup>®</sup>); carboplatino (Paraplatin<sup>®</sup>); carmustina (BCNU<sup>®</sup>, BiCNU<sup>®</sup>); carmustina (Gliadel<sup>®</sup>); carmustina con implante de Polifeprosan 20 (Gliadel Wafer<sup>®</sup>); celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>); cetuximab (Erbix<sup>®</sup>); clorambucilo (Leukeran<sup>®</sup>); cisplatino (Platinol<sup>®</sup>); cladribina (Leustatin<sup>®</sup>, 2-CdA<sup>®</sup>); clofarabina (Clolar<sup>®</sup>); ciclofosfamida (Cytoxan<sup>®</sup>, Neosar<sup>®</sup>); ciclofosfamida (Cytoxan Injection<sup>®</sup>); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet<sup>®</sup>); citarabina (Cytosar-U<sup>®</sup>); citarabina liposomal (DepoCyt<sup>®</sup>); dacarbazina (DTIC-Dome<sup>®</sup>); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen<sup>®</sup>); Darbepoetina alfa (Aranesp<sup>®</sup>); daunorubicina liposomal (DanuoXome<sup>®</sup>); daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin<sup>®</sup>); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine<sup>®</sup>);



Denileukina diftitox (Ontak<sup>®</sup>); dexrazoxano (Zinecard<sup>®</sup>); docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>); doxorubicina (Adriamycin PFS<sup>®</sup>); doxorubicina (Adriamycin<sup>®</sup>, Rubex<sup>®</sup>); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection<sup>®</sup>); doxorubicina liposomal (Doxil<sup>®</sup>); dromostanolona propionato (dromostanolone<sup>®</sup>); dromostanolona propionato (masterone injection<sup>®</sup>); solución B de Elliott' (Elliott's B Solution<sup>®</sup>); epirubicina (Ellence<sup>®</sup>); EpoetinA alfa (epogen<sup>®</sup>); erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>); estramustina (Emcyt<sup>®</sup>); etopósido (Etopophos<sup>®</sup>); etopósido, VP-16 (Vepesid<sup>®</sup>); exemestano (Aromasin<sup>®</sup>); Filgrastim (Neupogen<sup>®</sup>); floxuridina (intraarterial) (FUDR<sup>®</sup>); fludarabina (Fludara<sup>®</sup>); fluorouracilo, 5-FU (Acrucil<sup>®</sup>); fulvestrant (Faslodex<sup>®</sup>); gefitinib (Iressa<sup>®</sup>); gemcitabina (Gemzar<sup>®</sup>); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg<sup>®</sup>); acetato de goserelina (Zoladex Implant<sup>®</sup>); acetato de goserelina (Zoladex<sup>®</sup>); acetato de histrelina (Histrelin implant<sup>®</sup>); hidroxurea (Hydrea<sup>®</sup>); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>); idarubicina (Idamycin<sup>®</sup>); ifosfamida (IFEX<sup>®</sup>); mesilato de imatinib (Gleevec<sup>®</sup>); interferón alfa 2a (Roferon A<sup>®</sup>); Interferón alfa-2b (Intron A<sup>®</sup>); irinotecán (Camptosar<sup>®</sup>); lenalidomida (Revlimid<sup>®</sup>); letrozol (Femara<sup>®</sup>); leucovorina (Wellcovorin<sup>®</sup>, Leucovorin<sup>®</sup>); Leuprolida Acetato (Eligard<sup>®</sup>); levamisol (Ergamisol<sup>®</sup>); lomustina, CCNU (CeeBU<sup>®</sup>); mecloretaminamostaza de nitrógeno (Mustargen<sup>®</sup>); acetato de megestrol (Megace<sup>®</sup>); melfalán, L-PAM (Alkeran<sup>®</sup>); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol<sup>®</sup>); mesna (Mesnex<sup>®</sup>); mesna (Mesnex tabs<sup>®</sup>); metotrexato (Methotrexate<sup>®</sup>); metoxsalen (Uvadex<sup>®</sup>); mitomicina C (Mutamycin<sup>®</sup>); mitotano (Lysodren<sup>®</sup>); mitoxantrona (Novantrone<sup>®</sup>); nandrolona fennpropionato (Durabolin-50<sup>®</sup>); nelarabina (Arranon<sup>®</sup>); Nofetumomab (Verluma<sup>®</sup>); Oprelvekin (Neumega<sup>®</sup>); oxaliplatino (Eloxatin<sup>®</sup>); paclitaxel (Paxene<sup>®</sup>); paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>); partículas unidas a proteína paclitaxel (Abraxane<sup>®</sup>); palifermin (Kepivance<sup>®</sup>); pamidronato (Aredia<sup>®</sup>); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine)<sup>®</sup>); pegaspargasa (Oncaspar<sup>®</sup>); Pegfilgrastim (Neulasta<sup>®</sup>); pemetrexed disódico (Alimta<sup>®</sup>); pentostatina (Nipent<sup>®</sup>); pipobroman (Vercyte<sup>®</sup>); plicamicina, mitramicina (Mithracin<sup>®</sup>); porfímero sódico (Photofrin<sup>®</sup>); procarbazona (Matulane<sup>®</sup>); quinacrina (Atabrine<sup>®</sup>); Rasburicase (Elitek<sup>®</sup>); Rituximab (Rituxan<sup>®</sup>); sargramostim (Leukine<sup>®</sup>); Sargramostim (Prokine<sup>®</sup>); sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>); estreptozocina (Zanosar<sup>®</sup>); maleato de sunitinib (Sutent<sup>®</sup>); talco (Sclerosol<sup>®</sup>); tamoxifeno (Nolvadex<sup>®</sup>); temozolomida (Temodar<sup>®</sup>); tenipósido, VM-26 (Vumon<sup>®</sup>); testolactona (Teslac<sup>®</sup>); tioguanina, 6-TG (Thioguanine<sup>®</sup>); tiotepa (Thioplex<sup>®</sup>); topotecán (Hycamtin<sup>®</sup>); toremifeno (Fareston<sup>®</sup>); Tositumomab (Bexxar<sup>®</sup>); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar<sup>®</sup>); Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>); tretinoína, ATRA (Vesanoid<sup>®</sup>); mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules<sup>®</sup>); valrubicina (Valstar<sup>®</sup>); vinblastina (Velban<sup>®</sup>); vincristina (Oncovin<sup>®</sup>); vinorelbina (Navelbine<sup>®</sup>); vorinostat (Zolinza<sup>®</sup>); zoledronato (Zometa<sup>®</sup>); nilotinib (Tasigna<sup>®</sup>) y dasatinib (Sprycel<sup>®</sup>).

La invención también abarca combinaciones con AINE que son inhibidores selectivos de la COX-2. Para los fines de la presente memoria, los AINE que son inhibidores selectivos de la COX-2 se definen como aquellos que poseen una especificidad para la inhibición de la COX-2 frente a la COX-1 de al menos 100 veces, medido mediante la proporción de  $CI_{50}$  para COX-2 sobre la COX-1, evaluadas mediante ensayos celulares o microsómicos. Dichos compuestos incluyen, entre otros, los divulgados en Patente de Estados Unidos 5.474.995, Patente de Estados Unidos 5.861.419, Patente de Estados Unidos 6.001.843, Patente de Estados Unidos 6.020.343, Patente de Estados Unidos 5.409.944, Patente de Estados Unidos 5.436.265, Patente de Estados Unidos 5.536.752, Patente de Estados Unidos 5.550.142, Patente de Estados Unidos 5.604.260, Documento U.S. 5.698.584, Patente de Estados Unidos 5.710.140, documento WO 94/15932, Patente de Estados Unidos 5.344.991, Patente de Estados Unidos 5.134.142, Patente de Estados Unidos 5.380.738, Patente de Estados Unidos 5.393.790, Patente de Estados Unidos 5.466.823, Patente de Estados Unidos 5.633.272 y Patente de Estados Unidos 5.932.598, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

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

Entre los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de la COX-2 y, por tanto, que son útiles en la presente invención se incluyen, aunque sin limitaciones: parecoxib, CELEBREX<sup>®</sup> y BEXTRA<sup>®</sup> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, entre otros, endostatina, ukraina, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, esqualamina, combretastatina, RP14610, NX31838, manopentosa fosfato sulfatada, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolcarbonilimino][N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino)-bis-(1,3-naftaleno disulfonato), y 3-[[2,4-dimetilpirrol-5-il]metil]-2-indolinona (SU5416).

Como se ha usado en lo que antecede, "bloqueantes de la integrina" se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico a la integrina  $\alpha_v\beta_3$ , a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico a la integrina  $\alpha_v\beta_5$ , a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico tanto a la integrina  $\alpha_v\beta_3$  como a la integrina  $\alpha_v\beta_5$ , y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) concreta(s) que se expresa sobre células endoteliales capilares. La expresión también se refiere a antagonistas de las integrinas  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_v\beta_8$ ,  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  y  $\alpha_6\beta_4$ . La expresión también se refiere a antagonistas

de las integrinas  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_v\beta_8$ ,  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\beta_5\alpha_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  y  $\alpha_6\beta_4$ .

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de tirosina quinasa incluyen N-(trifluorometilfenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindol[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinametano sulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina, y EMD121974.

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de la aparición de necrosis inducida por agentes metilantes de N3-adenina selectivos tales como MeOSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)-lexitropsina (Me-Lex).

Combinaciones con compuestos distintos de los compuestos anticancerosos también están dentro de los presentes procedimientos. Por ejemplo, combinaciones de los compuestos reivindicados con PPAR- $\gamma$  (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- $\delta$  (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de ciertas neoplasias malignas. PPAR- $\gamma$  y PPAR- $\delta$  son los receptores  $\gamma$  y  $\delta$  activados por el proliferador del peroxisoma nuclear. La expresión de PPAR- $\gamma$  sobre las células endoteliales y su implicación en la angiogénesis se ha notificado en la literatura (véase J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31:909913; J. Biol. Chem. 1999; 274: 91169121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. (2000) 41:2309 - 2317). Más recientemente, se ha mostrado que los agonistas de PPAR- $\gamma$  inhiben la respuesta angiogénica a VEGF in vitro; tanto troglitazona como maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de neovascularización retiniana en ratones. (Arch. Ophthalmol. (2001) 119:709 - 717). Ejemplos de agonistas de PPAR- $\gamma$  y agonistas de PPAR- $\gamma/\alpha$  incluyen, pero no se limitan a, tiazolidinadionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (descrito en el documento USSN 09/782,856), y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (descrito en los documentos USSN 60/235,708 y 60/244.697).

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos divulgados en combinación con agentes antivirales (tales como análogos de nucleósidos, incluidos ganciclovir para el tratamiento del cáncer. Véase el documento WO 98/04290).

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos divulgados en el presente documento en combinación con la terapia génica para el tratamiento del cáncer, Para una revisión de las estrategias genéticas del tratamiento del cáncer, véase Hall et al (Am J Hum Genet (1997) 61:785 - 789) y Kufe et al (Cancer Medicine, 5ª Ed, pp 876889, BC Decker, Hamilton 2000). La terapia génica se puede usar para liberar cualquier gen supresor tumoral. Ejemplos de dichos genes incluyen, entre otros, p53, que se pueden liberar mediante transferencia génica mediada por el virus recombinante (véase la patente de EE.UU. nº 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," Gene Therapy, August (1998) 5(8):1105 - 13), e interferón gamma (J Immunol (2000) 164:217 - 222).

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de resistencias a múltiples fármacos (MDR), en particular MDR asociada con niveles elevados de expresión de proteínas transportadoras. Tales inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853, verapamilo y PSC833 (valsopodar).

Un compuesto de la presente invención se puede emplear junto con agentes anti-eméticos para tratar náuseas o la emesis, incluida la emesis aguda, retardada, de fase tardía y anticipatoria, que puede ser el resultado del uso de un compuesto de la presente invención, solo o con radioterapia. Para la prevención o tratamiento de la emesis, un compuesto de la presente invención se puede emplear junto con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de la neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT<sub>3</sub>, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron y zatisetrón, agonistas del receptor de GABAB, tales como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros como los divulgados en las patentes de EE.UU. Nº 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo, proclorperazina, flufenazina, tiordiazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En una realización, la terapia conjunta con un agente antiemético seleccionado de un antagonista del receptor de la neuroquinina 1, un antagonista del receptor 5HT<sub>3</sub> y un corticosteroide se administra como un adyuvante para el tratamiento o prevención de emesis que puede resultar tras la administración de los presentes compuestos.

Los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930,

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

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

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

Un compuesto de la presente invención también se puede administrar con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Tal agente de tratamiento de neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y la función de los neutrófilos, tales como un factor estimulador de colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Entre los ejemplos de un G-CSF se incluye filgrastim.

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

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer, incluido el cáncer de huesos, en combinación con bisfosfonatos (entendiendo que incluyen bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bisfosfonatos incluyen, entre otros: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato, incluidas todas las sales, derivados, hidratos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

El término "administración" y sus variantes (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos distintos (por ejemplo, un agente citotóxico etc.), "administración" y sus variantes se entiende que cada uno incluye la introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

El término "composición", tal como se usa en el presente documento, se pretende que comprenda un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte, de forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

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

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

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, seres humanos) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación razonable de beneficios/riesgos.  
15 Cada vehículo, excipiente etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

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

25 En el alcance de las reivindicaciones también se incluye un procedimiento de tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I en combinación con radioterapia y/o en combinación con un compuesto seleccionado de: inhibidores de HDAC, un modulador del receptor de estrógenos, un modulador del receptor de andrógenos, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- $\gamma$ , un agonista de PPAR- $\delta$ , un agente antiviral, un inhibidor de la resistencia inherente a múltiples fármacos, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación y la supervivencia celular, un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular, un agente inductor de la apoptosis y un bisfosfonato.

35 Éstos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en la presente memoria.

**Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los ejemplos siguientes son:**

40 AcCl (cloruro de acetilo); (BzO)<sub>2</sub> (peróxido de benzoilo); CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado); DCM (diclorometano); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); eq. (equivalente); ES (electropulverización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); tamiz mol. (tamices moleculares); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); EM (espectrometría de masas); MO (microondas); NBS (*N*-bromosuccinimida); NMMO (*N*-metilmorfolina-*N*-óxido); RMN (resonancia magnética nuclear); Pcol (presión de la columna); iPrOH (isopropanol); HR (humedad relativa), TA (temperatura ambiente); ac. sat. (acuoso saturado); SiO<sub>2</sub> (gel de sílice); y THF (tetrahidrofurano). SCX de columna de SPE IST ISOLUTE® (resina de intercambio catiónico de columna de Extracción en fase sólida International Sorbent Technology ISOLUTE®); SFC (cromatografía de líquidos de fase supercrítica); TBTU tetrafluoroborato de *O*-(1*H* benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; Tcol (temperatura de la columna). TFA (ácido trifluoroacético); y TLC (cromatografía en capa fina).

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

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

bencilcarbonilo, a aproximadamente la temperatura ambiente.

5 Cuando los compuestos de la presente invención tienen centros quirales, los enantiómeros pueden separarse de las mezclas racémicas mediante procedimientos de separación convencionales, tal como usando SFC, HPLC quiral o resolución con ácidos quirales. La separación puede realizarse en cualquier etapa del procedimiento para fabricar los compuesto de formula I. Por lo tanto, la separación puede realizarse en la etapa final o, como alternativa, los intermedios pueden separarse y después utilizarse enantiómeros particulares en reacciones posteriores para producir los productos deseados.

#### 10 **Ensayo de PARP-1 SPA**

Los compuestos de ejemplo descritos en el presente documento se analizaron en este ensayo y se descubrió que tenían un valor de  $CI_{50}$  de menos de 5  $\mu$ M, particularmente menos de 50 nM.

#### 15 **Reactivos de Trabajo**

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

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

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

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

25

#### **Diseño experimental**

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

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

#### 35 **Abreviaturas:**

IMDM (medio de Dulbecco modificado por Iscove); RPMI (medio del Roswell Park Memorial Institute); MOI (multiplicidad de infección); GFP (proteína verde fluorescente); PBS (solución salina tamponada con fosfato); FCS (suero de ternero fetal); y DMEM (Medio de Eagle Modificado por Dulbecco).

40

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

45

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

50

#### **Líneas celulares:**

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

55

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

#### 60 **Protocolo**

- Sembrar 300 células/pocillo en placa negra de 96 pocillos en 90  $\mu$ l de Medio de cultivo\*:
- Incubar durante 4 horas a 37 °C, 5 % de  $CO_2$ .
- Añadir 10  $\mu$ l/pocillo de 10 x el compuesto (DMSO al 5 % en  $H_2O$ )
- 65 - Incubar durante 168 horas a 37 °C, 5 % de  $CO_2$
- Añadir 10  $\mu$ l de la solución Celltiter Blue (Promega, G8081) prediluida a 1:1 en PBS1x

- Incubar la mezcla durante 45 minutos a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>
- Incubar durante 15 minutos a TA en oscuridad

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

\*Medio de Cultivo: DMEM (GIBCO, 41966-029), FCS 10 % (GIBCO, 10106-169), 0, 1 mg/ml de penicilina-estreptomicina GIB-CO, 15140-114), L-Glutamina 2mM (GIBCO, 3042190)

## 10 **Ensayo de Proliferación en líneas celulares deficientes en BRCA de origen natural.**

También se demostró que los compuestos de la presente invención inhiben la proliferación de las líneas celulares deficientes en BRCA-1 (MDA-MB-436) y BRCA-2 (CAPAN-1) de origen natural con CC<sub>50</sub> menores de 5 micromolar.

## 15 **Ensayo de proliferación**

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

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

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

\*Medio de Cultivo:

30 MDA-MB-436: RPMI (GIBCO), 10 % de FBS (5 % de CO<sub>2</sub>)  
CAPAN-1: IMDM (GIBCO), 20 % de FBS (5 % de CO<sub>2</sub>)

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

## 35 **Ejemplos preparativos**

### **Ejemplo A**

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

40

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

45 A una suspensión de ácido 3-metil-2-nitro-benzoico (1,0 eq.) en MeOH (0,4 M) a 0 °C se añadió, gota a gota, AcCl (3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se redujo al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó varias veces con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente dio (**A1**) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ 7,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,53 - 7,42 (2H, m), 3,89 (3H, s), 2,36 (3H, s). EM (ES): C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub> requiere: 195, hallado: 218 (M+Na)<sup>+</sup>.

##### **Etapa 2: 3-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo (A2)**

55 Una mezcla de (**A1**) (1,0 eq.), (BzO)<sub>2</sub> (0,06 eq.) y NBS (1,18 eq.) en CCl<sub>4</sub> (0,2 M con respecto a **A1**) se calentó a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 12 horas. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con DCM, se concentró a presión reducida mientras se cargaba en seco sobre SiO<sub>2</sub>. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> usando 10:90 de EtOAc/éter de petróleo, produciendo el (**A2**) deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ 7,93 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,7 Hz), 4,43 (2H, s), 3,88 (3H, s). EM (ES): C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>4</sub> requiere: 273:275, hallado: 242:244 (M-MeO)<sup>+</sup>, 227:229 (M-NO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

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

65 A una mezcla de (**A2**) (1,0 eq.) y tamices mol. de 4 Å en MeCN (0,2 M) a TA se añadió NMMO (2,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O, HCl 1 N y salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente dio (**A3**) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ 9,96 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,9 Hz), 3,93 (3H, s).

EM (ES): C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>5</sub> requiere: 209, hallado: 208 (M-H)<sup>-</sup>.

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

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

#### **Etapa 5: 2-fenil-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (A5)**

15 Una mezcla de **(A4)** (1,0 eq.) y NaN<sub>3</sub> (1,05 eq.) en DMF seca (0,3 M) se agitó a 90 °C durante una noche en atmósfera de N<sub>2</sub>. El producto en bruto se redujo al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de EtOAc/éter de petróleo de 10:90 a 40:60, para dar el **(A5)** deseado en forma de un aceite de color marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ 8,50 (1 H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,96 - 7,90 (3H, m), 7,49 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,4 Hz), 4,03 (3H, s). EM (ES) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requiere: 252, hallado: 253 (M+H)<sup>+</sup>.

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

25 El éster **(A5)** se calentó en una mezcla de THF y una solución ac. al 32 % de NH<sub>3</sub> a 70 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. Los disolventes se redujeron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de EtOAc/éter de petróleo de 30:70 a 50:50, para dar el **(A6)** deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 300K) δ 9,33 (1H, s), 8,56 (1H, sa), 8,16 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,08 - 8,00 (2H, m), 7,88 (1H, sa), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,50 (1H, t, 7,4 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,9 Hz). EM (ES): C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O requiere: 237, hallado: 238 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo B**

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

##### **Etapa 1: 3-[4-({-}[3-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]metilen]amino)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (B1)**

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

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

40 **(B2)** se preparó siguiendo el procedimiento general indicado para el Ejemplo A, etapa 5, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de EtOAc al 20- 40 %/éter de petróleo, para dar el **(B2)** deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ 8,51 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,30 - 4,10 (2H, m), 4,00 (3H, s), 2,85 - 2,70 (3H, m), 2,11 - 2,03 (1H, m), 1,83 - 1,75 (1H, m), 1,73 - 1,53 (2H, m solapado a la señal de H<sub>2</sub>O), 1,48 (9H, s). EM (ES) C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requiere: 435, hallado: 436 (M+H)<sup>+</sup>.

##### **Etapa 3: 3-[4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (B3)**

50 **(B2)** se calentó en NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (0,1 M) en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días a 60 °C. Los disolventes se redujeron al vacío y el producto en bruto se purificó mediante trituración con Et<sub>2</sub>O, dando el **(B3)** deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ 9,04 (1H, s a), 8,51 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 - 7,22 (1H, m solapado a la señal de CDCl<sub>3</sub>), 5,95 (1H, s a), 4,40 - 4,05 (2H, m), 2,90 - 2,70 (3H, m), 2,15 - 2,00 (1H, m), 1,85 - 1,75 (1H, m), 1,75 - 1,50 (2H, m solapado a la señal de H<sub>2</sub>O), 1,48 (9H, s). EM (ES) C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> requiere: 420, hallado: 421 (M+H)<sup>+</sup>.

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

60 A una solución agitada de **(B3)** (1,0 eq.) en EtOAc (0,2 M) se añadió una solución de HCl 4 N/1,4-dioxano (10,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante trituración con Et<sub>2</sub>O, dando el **(B4)** deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> 300K) δ 9,32 (1H, s), 9,12 (1H, s a), 8,87 (1H, s a), 8,55 (1H, s a), 8,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,06 (1H, J = 7,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, s a), 7,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,4, 7,0 Hz), 3,43 - 3,27 (2H, m), 3,17 - 3,03 (2H, m), 3,00 - 2,85 (1H, m), 2,00 - 1,70 (4H, m). EM (ES) C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O requiere:

320, hallado: 321 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo C**

#### 5 **2-[4-[(3R)-Piperidin-3-il]fenil]-2H-indazol-7-carboxamida (C1) y 2-[4-1-(3S)-piperidin-3-il]fenil]-2H-indazol-7-carboxamida (C2)**

10 El ejemplo B, **B4** se separó mediante SFC quirral (columna: Chiralpak AS-H, 1 x 25 mm, caudal: 10 ml/min, T<sub>col</sub>: 35 °C, P<sub>col</sub>: 100 bares; modificador: 55 % (iPrOH + 4 % de Et<sub>2</sub>NH)), usando CO<sub>2</sub> como eluyente supercrítico, produciendo ambos enantiómeros puros.

15 El primer enantiómero eluido (**C1**), tiempo de retención (SFC): 4,80 min, se obtuvo en forma de un polvo de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) δ 9,28 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,88 (s a, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,4, 7,2 Hz), 3,08 - 2,94 (m, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,75 - 1,47 (m, 4H). EM (ES): C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O requiere: 320, hallado: 321 (M+H)<sup>+</sup>. La base libre se convirtió en cloruro de (3R)-3-[4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil]piperidinio y la rotación óptica se midió. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +133,3 (c 0,15, MeOH).

20 El segundo enantiómero eluido (**C2**), tiempo de retención (SFC): 6,51 min, se obtuvo en forma de un polvo de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) δ 9,28 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,88 (s a, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,4, 7,2 Hz), 3,08 - 2,94 (m, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,75 - 1,47 (m, 4H). EM (ES): C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O requiere: 320, hallado: 321 (M+H)<sup>+</sup>. La base libre se convirtió en cloruro de (3S)-3-[4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil]piperidinio y la rotación óptica se midió. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -137,9 (c 0,145, MeOH).

25

### **Ejemplos representativos**

#### **Ejemplo 1**

#### 30 **4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-[4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil]piperidinio (D4)**

##### **Etapas 1: (3S)-3-[4-[(1E)-[3-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]metileno]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (D1)**

35 (**D1**) se preparó a partir del Ejemplo A, A3 y (3S)-3-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado mediante la resolución de 3-(4-aminofenil)-piperidina con 2 equivalentes de ácido L-dibenzoiltartárico en MeOH y la posterior protección con Boc) como se ha descrito en el Ejemplo B, B1.

##### **Etapas 2: Ácido 2-[4-[(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il]fenil]-2H-indazol-7-carboxílico (D2)**

40

45 (**D1**) (1 eq.) y azida sódica (1 eq.) se suspendieron en DMF (0,25 M), en estado inerte y se añadió 2,6-lutidina (1, 0 eq.). La mezcla se calentó a una temperatura interna de 110 °C durante 20 horas. La solución de color pardo resultante se enfrió a 20 °C y THF y se añadió una solución acuosa al 25 % en peso de LiCl. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó tres veces más con una solución acuosa al 25 % en peso de LiCl. A la solución orgánica anterior se añadió NaOH 2,0 N (10 eq.) y la mezcla se calentó a 35 °C durante 20 horas antes de la refrigeración a 20 °C y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con una mezcla de HCl ácido 2,0 N y salmuera, y las capas se separaron, la capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera y se concentró, dando (**D2**) que no se purificó adicionalmente.

##### 50 **Etapas 3: (3S)-3-[4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (D3)**

55 (**D2**) se disolvió en DCM (0,35 M) y se añadieron carbonato de di terc-butilo (1, 3 eq.) y piridina (1,0 equiv.) a TA. Después de 30 minutos, se añadió bicarbonato de amonio (1,3 eq.) y la agitación continuó durante 20 horas. Se añadió HCl 1 N (5 ml/g) y las fases se separaron, la capa orgánica se lavó dos veces con agua y se concentró hasta un volumen bajo. El compuesto en bruto (**D3**) se filtró a través de una capa de sílice y después se cristalizó en éter de metilterc-butilo.

##### **Etapas 4: 4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-[4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil]piperidinio (D4)**

60 (**D3**) se disolvió en THF (0,15 M) y se añadió agua (5 % en comparación con THF). Se añadió ácido *para*-tolueno sulfónico monohidrato (2, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 66 °C y se agitó durante la noche. Después de enfriar la sal sólida deseada se aisló mediante filtración y se confirmó que era un monohidrato (**D4**). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 9,34 (1H, s); 9,20 (1H, s ancho), 8,58 (1H, s), 8,14 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,05 (2H, ddd, J=1,2, 7,2, 16,8 Hz), 7,93 (1H, s), 7,52 (4H, dd, J=8,8, 16,8 Hz), 7,27 (1H, dd, J=6,8, 8,0 Hz), 7,13 (2H, d, J=8 Hz), 3,48 (3H, m), 3,10 (2H, m), 2,90 (1H, m); 2,30 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,75 (2H, m).

65



**Ejemplo 2****4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio**

5 50 mg of (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 1, D3) como una solución madre del compuesto se hizo reaccionar con 1 equivalente molar de ácido p-toluenosulfónico, se añadió como una solución 1,0 molar en etanol. El exceso de disolvente se eliminó a evaporación centrífuga y se añadió 1 ml de etanol a temperatura ambiente (~ 25 °C). La solución resultante se agitó a 40 °C durante 24 horas, en la que un sólido incoloro precipitó en la solución y se recogió mediante filtración. Este sólido se analizó utilizando difracción de rayos X en polvo, RMN de protones, DSC y TGA para confirmar la formación de la sal de título.

**Ejemplo 3****Bencenosulfato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio**

15 50 mg of (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 1, D3) como una solución madre del compuesto se hizo reaccionar con 1 equivalente molar de ácido bencenosulfónico, se añadió como una solución 1,0 molar en THF. El exceso de disolvente se eliminó a evaporación centrífuga y se añadió 1 ml de THF a temperatura ambiente (~ 25 °C). La solución resultante se agitó a 40 °C durante 24 horas, en la que un sólido incoloro precipitó en la solución y se recogió mediante filtración. Este sólido se analizó utilizando difracción de rayos X en polvo, RMN de protones, DSC y TGA para confirmar la formación de la sal de título.

**Ejemplo 4****Fumarato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio**

25 50 mg of (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 1, D3) como una solución madre del compuesto se hizo reaccionar con 1 equivalente molar de ácido fumárico, se añadió como una solución 0,405 molar en etanol. El exceso de disolvente se eliminó a evaporación centrífuga y se añadió 1 ml de etanol a temperatura ambiente (~ 25 °C). La solución resultante se agitó a 40 °C durante 24 horas. El experimento se deja evaporar suavemente en condiciones atmosféricas y se observó un sólido incoloro. Este sólido se analizó utilizando difracción de rayos X en polvo, RMN de protones, DSC y TGA para confirmar la formación de la sal de título.

**Ejemplo 5****Sulfato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio**

40 50 mg of (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 1, D3) como una solución madre del compuesto se hizo reaccionar con 1 equivalente molar de ácido sulfúrico, se añadió como una solución 1 molar en 1:1 (v/v) de la solución de metanol:agua. El exceso de disolvente se eliminó a evaporación centrífuga y se añadió 1 ml de la solución de metanol:agua a temperatura ambiente (~ 25 °C). La solución resultante se agitó a 40 °C durante 24 horas. El experimento se deja evaporar suavemente en condiciones atmosféricas y se observó un sólido incoloro.

45 La tabla siguiente compara las propiedades fisicoquímicas del Ejemplo 1 con la sal de cloruro correspondiente.

**Tabla 1: Comparación de las propiedades fisicoquímicas**

Forma de sal	Higroscopicidad (a 25 ° C)	Solubilidad acuosa (mg/ml)
Ejemplo 1	No higroscópico (0,3 % de humedad adsorbida a HR del 95 %)	0,8
Sal cloruro	Altamente higroscópica (10 % de humedad a una HR del 50 % y humedad del 60 % a una HR del 95 %)	> 20
Sal de cloruro= Cloruro de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio		

## REIVINDICACIONES

1. 4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 Sulfato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 5 Bencenosulfato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 Fumarato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 Succinato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio;  
 4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio monohidrato;  
 y estereoisómeros y tautómeros de los mismos.
- 10 2. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:
- 4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio o un estereoisómero o un  
 tautómero del mismo.
- 15 3. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:
- Sulfato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio o un estereoisómero o un tautómero del  
 mismo.
- 20 4. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:
- Bencenosulfato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio o un estereoisómero o un  
 tautómero del mismo.
- 25 5. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:
- Fumarato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio o un estereoisómero o un tautómero del  
 mismo.
- 30 6. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:
- Succinato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio o un estereoisómero o un tautómero del  
 mismo.
- 35 7. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:
- 4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio monohidrato  
 40 o un estereoisómero o un tautómero del mismo.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior o un  
 estereoisómero o un tautómero del mismo en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un estereoisómero o un tautómero del mismo y  
 un agente antineoplásico para la administración simultánea, separada o secuencial.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un estereoisómero o un tautómero del mismo,  
 para su uso en terapia.
- 50 11. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de un estereoisómero o de un  
 tautómero del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones que  
 pueden aliviarse mediante la inhibición de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).
- 55 12. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de un estereoisómero o de tautómero  
 del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer, enfermedades  
 inflamatorias, lesiones por reperfusión, afecciones isquémicas, ictus, insuficiencia renal, enfermedades  
 cardiovasculares, enfermedades vasculares distintas de enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades  
 neurodegenerativas, infección retroviral, daño retinal o senescencia de la piel y daño en la piel inducido por UV.
- 60 13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de un estereoisómero o de tautómero  
 del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer.
- 65 14. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de un estereoisómero o de tautómero  
 del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer que es deficiente en  
 la actividad reparadora de DSB de ADN dependiente de Recombinación Homóloga (HR).

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un estereoisómero o un tautómero del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14.

5 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un estereoisómero o un tautómero del mismo para su uso como quimio- y/o radio- sensibilizador para el tratamiento del cáncer.