

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 670**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2013 PCT/US2013/035466**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13152298**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2013 E 13728551 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2833973**

54 Título: **Compuestos útiles como inhibidores de la cinasa ATR y terapias de combinación de los mismos**

30 Prioridad:

05.04.2012 US 201261620717 P

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

14.02.2018

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**POLLARD, JOHN ROBERT;
REAPER, PHILIP MICHAEL y
ASMAL, MOHAMMED**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 654 670 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos útiles como inhibidores de la cinasa ATR y terapias de combinación de los mismos

5 Antecedentes de la invención

10 La cinasa ATR ("relacionada con ATM y Rad3") es una proteína-cinasa implicada en las respuestas celulares al daño del ADN. La cinasa ATR actúa con la cinasa ATM ("mutada por ataxia telangiectasia") y muchas otras proteínas para regular la respuesta de una célula al daño del ADN, habitualmente denominada respuesta al daño del ADN ("RDA"). La RDA estimula la reparación del ADN, promueve la supervivencia y paraliza la progresión del ciclo celular mediante la activación de puntos de control del ciclo celular, que proporcionan tiempo para su reparación. Sin la RDA, las células son mucho más sensibles al daño del ADN y mueren fácilmente a causa de lesiones del ADN inducidas por procesos celulares endógenos tales como la replicación del ADN o agentes exógenos nocivos para el ADN, utilizados habitualmente en la terapia contra el cáncer.

15 Las células sanas pueden depender de una serie de diferentes proteínas de reparación del ADN incluyendo la cinasa de RDA ATR. En algunos casos estas proteínas pueden compensarse entre sí mediante la activación de procesos de reparación del ADN redundantes funcionalmente. Por el contrario, muchas células cancerosas albergan defectos en algunos de sus procesos de reparación del ADN, tales como la señalización de ATM y, por tanto, muestran una mayor dependencia de sus proteínas de reparación del ADN intactas restantes que incluyen la ATR.

20 Además, muchas células cancerosas expresan oncogenes activados o carecen de supresores tumorales claves, y esto puede hacer que estas células cancerosas sean propensas a fases de replicación del ADN desreguladas que a su vez provocan el daño del ADN. Se ha considerado a la ATR un componente crítico de la RDA en respuesta a la replicación interrumpida del ADN. Como resultado, estas células cancerosas son más dependientes de la actividad de ATR para la supervivencia de las células sanas. En consecuencia, los inhibidores de ATR pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer, ya sea utilizados solos o en combinación con agentes nocivos para el ADN, ya que apagan un mecanismo de reparación del ADN que es más importante para la supervivencia celular en muchas células cancerosas que en las células normales sanas.

25 De hecho, se ha demostrado que la interrupción de la función de ATR (por ejemplo, mediante la delección génica) promueve la muerte de células cancerosas tanto en ausencia como en presencia de agentes nocivos para el ADN. Esto indica que los inhibidores de ATR pueden ser eficaces como agentes únicos y como sensibilizadores potentes a la radioterapia o a la quimioterapia genotóxica.

30 El péptido ATR puede expresarse y aislarse usando una diversidad de métodos conocidos en la bibliografía (véase, por ejemplo, Ünsal-Kaçmaz et al., *PNAS* 99: 10, págs. 6673-6678, 14 de mayo de 2002; véase también Kumagai et al. *Cell* 124, págs. 943-955, 10 de marzo de 2006; Ünsal-Kacmaz et al. *Molecular and Cellular Biology*, febrero de 2004, págs. 1292-1300; y Hall-Jackson et al. *Oncogene* 1999, 18, 6707-6713).

35 El documento WO 2010/071837 se refiere a derivados de pirazina como inhibidores de la proteína-cinasa ATR. Peasland et al., *British Journal of Cancer* 105, n.º 3, 5 julio de 2011, págs. 372-381, se refiere a la evaluación de NU6027 como inhibidor de ATR en estirpes celulares de cáncer de mama y ovario.

40 Por todas estas razones, existe una necesidad de desarrollar inhibidores de ATR potentes y selectivos para el tratamiento del cáncer, ya sea como agentes únicos o como parte de terapias de combinación.

Sumario de la invención

45 La presente invención se refiere al compuesto VE-822 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente terapéutico adicional que inhibe PARP1 o PARP2 para su uso en la promoción de la muerte celular en una célula de cáncer en un paciente, en la sensibilización de células a agentes nocivos para el ADN en un paciente, en el tratamiento del cáncer en un paciente, como radio-sensibilizador o quimio-sensibilizador en un paciente, en el tratamiento de un paciente que tiene un cáncer con un defecto en la respuesta al daño del ADN. La presente divulgación se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la proteína-cinasa ATR. La divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la presente invención; a métodos de tratamiento de diversas enfermedades, trastornos y afecciones usando los compuestos de la presente divulgación; a procesos para preparar los compuestos de la presente divulgación; a intermedios para la preparación de los compuestos de la presente divulgación; y a métodos de uso de los compuestos en aplicaciones *in vitro*, tales como el estudio de cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; al estudio de vías de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas cinasas; y a la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de cinasas.

50 Los compuestos de la invención son inhibidores de ATR muy potentes.

65

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Supervivencia clonogénica de células cancerosas de la estirpe celular MDA-MB-231 de cáncer de mama cuando se tratan con el compuesto de referencia VE-821, ABT-888 y radiación ionizante.

Figuras 2 y 3: Supervivencia clonogénica de células cancerosas de las estirpes celulares RKO y MDA-MB-231 de cáncer de mama cuando se tratan con VE-822, ABT-888 y radiación ionizante.

Figura 4: Efectos sinérgicos selectivos para el cáncer para la combinación de VE-822 con el inhibidor de PARP Rucaparib en diversas estirpes celulares de cáncer.

Figura 5: Efectos sinérgicos selectivos para el cáncer para la combinación de VE-822 con el inhibidor de PARP Rucaparib en una célula cancerosa en comparación con una célula normal.

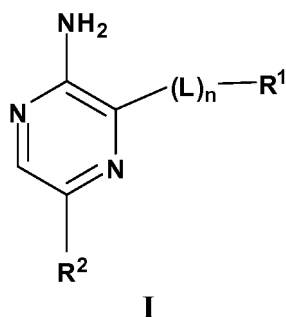
Figura 6a: Efectos sinérgicos selectivos para el cáncer para la combinación de VE-822, el inhibidor de PARP Rucaparib y radiación ionizante (RI).

Figura 6b: Efectos sinérgicos selectivos para el cáncer para la combinación de VE-822, el inhibidor de PARP Rucaparib y cisplatino.

Descripción detallada de la invención

La materia objeto que no es abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención reivindicada.

En el presente documento se desvelan compuestos de Fórmula I, que se definen más exhaustivamente en las reivindicaciones:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

R^1 es un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo de arilo o heteroarilo monocíclico está condensado opcionalmente con otro anillo para formar un anillo de arilo o heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-6 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada R^1 está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^1 ;

R^2 es un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo de arilo o heteroarilo monocíclico está condensado opcionalmente con otro anillo para formar un anillo de arilo o heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada R^2 está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos J^2 ;

L es $-C(O)NH-$ o $-C(O)N(\text{alquilo } C_{1-6})-$;

n es 0 o 1;

Cada J^1 y J^2 es independientemente halo, $-CN$, $-NO_2$, $-V^1-R$ o $-(V^2)_m-Q$;

V^1 es una cadena alifática C_{1-10} en la que 0-3 unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con O, NR^m , S, C(O), S(O) o S(O)₂; V^1 está opcionalmente sustituido con 1-6 apariciones de J^{V1} ;

V^2 es una cadena alifática C_{1-10} en la que 0-3 unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con O, NR^m , S, C(O), S(O) o S(O)₂; V^2 está opcionalmente sustituido con 1-6 apariciones de J^{V2} ; m es 0 o 1;

Q es un anillo monocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico saturado o insaturado de 9-10 miembros que tiene 0-6 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada Q está opcionalmente sustituido con 0-5 J^Q ;

cada J^{V1} o J^{V2} es independientemente halógeno, CN, NH_2 , NO_2 , alifático C_{1-4} , NH(alifático C_{1-4}), N(alifático C_{1-4})₂, OH O(alifático C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alifático C_{1-4}), C(O) NH_2 , C(O)NH(alifático C_{1-4}), C(O)N(alifático C_{1-4})₂, NHCO(alifático C_{1-4}), N(alifático C_{1-4})CO(alifático C_{1-4}), SO_2 (alifático C_{1-4}), $NHSO_2$ (alifático C_{1-4}) o N(alifático C_{1-4}) SO_2 (alifático C_{1-4}), en los que dicho alifático C_{1-4} está opcionalmente sustituido con halo;

R es H o alifático C₁₋₆ en el que dicho alifático C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1-4 apariciones de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), CO(alifático C₁₋₄), O(halo-alifático C₁₋₄) o halo-alifático C₁₋₄;

cada J^Q es independientemente halo, oxo, CN, NO₂, X-R o -(X)_p-Q⁴;

p es 0 o 1;

X es alifático C₁₋₁₀; en el que 1-3 unidades de metileno de dicho alifático C₁₋₆ están opcionalmente sustituidas con -NR, -O-, -S-, C(O), S(O)₂ o S(O); en el que X está opcionalmente e independientemente sustituido con 1-4 apariciones de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH o (alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO(alifático C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alifático C₁₋₄), C(O)N(alifático C₁₋₄)₂, SO(alifático C₁₋₄), SO₂(alifático C₁₋₄), SO₂NH(alifático C₁₋₄), SO₂N(alifático C₁₋₄)₂, NHC(O)(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)C(O)(alifático C₁₋₄), en el que dicho alifático C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo;

Q⁴ es un anillo monocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico saturado o insaturado de 8-10 miembros que tiene 0-6 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; cada Q⁴ está opcionalmente sustituido con 1-5 J^{Q4};

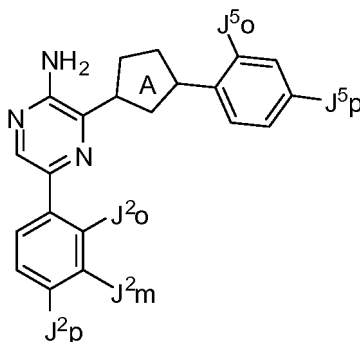
J^{Q4} es halo, CN o alquilo C₁₋₄ en el que hasta 2 unidades de metileno están opcionalmente reemplazadas con O, NR*, S, C(O), S(O) o S(O)₂;

R es H o alquilo C₁₋₄ en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1-4 halo;

R', R'' y R* son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, o está ausente; en los que dicho alquilo C₁₋₄ ausente está opcionalmente sustituido con 1-4 halos.

También se desvelan compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento del cáncer con un defecto en la cascada de señalización de ATM o una proteína de reparación por escisión de bases.

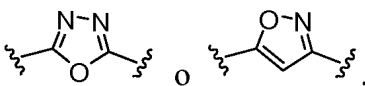
También se desvelan compuestos de Fórmula IA-iii, definidos más exhaustivamente en las reivindicaciones:



IA-iii:

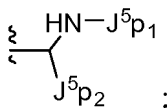
en la que

El Anillo A es



J^{5o} es H, F, Cl, alifático C₁₋₄, O(alifático C₁₋₃) o OH;

J^{5p} es



J^{5p1} es H, alifático C₁₋₄, oxetaniolo, tetrahydrofuraniolo, tetrahidropiraniolo, en el que J^{5p1} está opcionalmente sustituido con 1-2 apariciones de OH o halo;

J^{5p2} es H, metilo, etilo, CH₂F, CF₃ o CH₂OH;

J^{2o} es H, CN o SO₂CH₃;

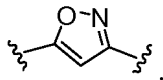
J^{2m} es H, F, Cl o metilo;

J^{2p} es -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(cicloalquilo C₃₋₆), -SO₂(heterociclilo de 4-6 miembros), -SO₂(alquil C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂ o -SO₂(alquil C₁₋₄)-(heterociclilo de 4-6 miembros), en el que dicho heterociclilo contiene 1 heteroátomo

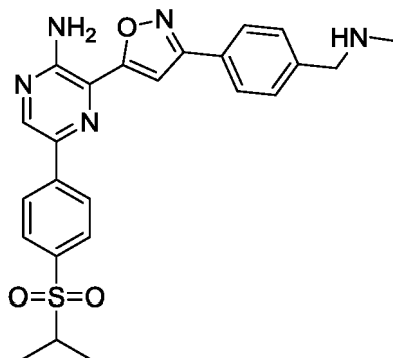
seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre; y en la que dicho J^{2p} está opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de halo, OH o O(alquilo C₁₋₄).

En una realización, el Anillo A es

5



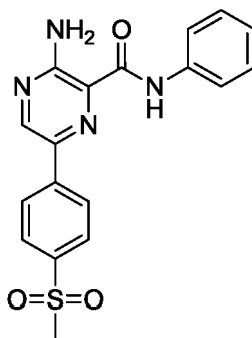
En otra realización, el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



10

VE-822

En el presente documento también se desvela el compuesto VE-821 (compuesto de referencia) representado por la siguiente fórmula:



15

VE-821.

El compuesto puede seleccionarse entre un compuesto descrito en el documento WO 2010/071837.

Las variables pueden ser como se representan en los compuestos de la divulgación incluyendo los compuestos de las tablas del presente documento.

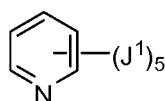
Los compuestos de la presente divulgación incluyen los descritos en general en el presente documento y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies desveladas en el presente documento. Como se usan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los propósitos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^a Ed. Adicionalmente, se describen principios generales de la química orgánica en "*Organic Chemistry*", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "*March's Advanced Organic Chemistry*", 5^a Ed, Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Como se describe en el presente documento, un intervalo de número especificado de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos.

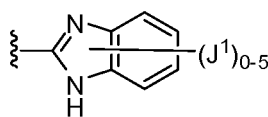
Como se describe en el presente documento, los compuestos de la divulgación pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra en general en el presente documento o como se ejemplifica por las clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de los radicales

hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada pueda estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser ya sea el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

A menos que se indique lo contrario, un sustituyente conectado por un enlace dibujado desde el centro de un anillo significa que el sustituyente puede estar unido a cualquier posición en el anillo. En el ejemplo i a continuación, por ejemplo, J^1 puede estar unido a cualquier posición en el anillo de piridilo. Para los anillos bicíclicos, un enlace dibujado a través de ambos anillos indica que el sustituyente puede estar unido desde cualquier posición del anillo bicíclico. En el ejemplo ii a continuación, por ejemplo, J^1 puede estar unido al anillo de 5 miembros (en el átomo de nitrógeno, por ejemplo) y al anillo de 6 miembros.



i



ii

El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que sustancialmente no se alteran cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección, recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que sustancialmente no se altera cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", como se usan en el presente documento, significan una cadena de hidrocarburo sustituida o sin sustituir lineal (es decir, no ramificada), ramificada o cíclica, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación que tiene un único punto de unión al resto de la molécula.

A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos y en otras realizaciones más los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos o sin sustituir lineales o ramificados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y terc-butilo. Los grupos alifáticos también pueden ser cíclicos o tener una combinación de grupos lineales o ramificados y cíclicos. Los ejemplos de dichos tipos de grupos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, $-CH_2$ -ciclopropilo, $CH_2CH_2CH(CH_3)$ -ciclohexilo.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo") se refiere a un hidrocarburo C_3 - C_8 monocíclico o hidrocarburo C_8 - C_{12} bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que es no aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en la que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclico tiene 3-7 miembros. Los ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclopropenilo y ciclobutilo.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento significa sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros de anillo en el que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, 3-1H-benzimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-benzimidazol-ona, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiofano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

Los grupos cíclicos, (por ejemplo, cicloalifáticos y heterociclos), pueden estar linealmente condensados, estar unidos o ser espirocíclicos.

5 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

10 El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación. Como sabría un experto en la materia, los grupos insaturados pueden estar parcialmente insaturados o totalmente insaturados. Los ejemplos de grupos parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a, buteno, ciclohexeno y tetrahidropiridina. Los grupos totalmente insaturados pueden ser aromáticos, anti-aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos de grupos totalmente insaturados incluyen, pero no se limitan a, fenilo, ciclooctatetraeno, piridilo, tienilo y 1-metilpiridin-2(1*H*)-ona.

15 El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o de azufre ("tioalquilo").

20 Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Estos términos incluyen grupos alquilo perfluorados, tales como -CF₃ y -CF₂CF₃.

Los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I.

25 El término "arilo" utilizado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con la expresión "anillo de arilo".

30 El término "heteroarilo", utilizado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con la expresión "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático". Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, bencimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3 triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) y isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

45 Se entenderá que el término "heteroarilo" incluye ciertos tipos de anillos de heteroarilo que existen en equilibrio entre dos formas diferentes. Más específicamente, por ejemplo, especies tales como hidropiridina y piridinona (y análogamente hidroxipirimidina y pirimidinona) tienen por objeto estar incluidas dentro de la definición de "heteroarilo".



Las expresiones "grupo protector" y "grupo protector", como se usan en el presente documento, son intercambiables y se refieren a un agente utilizado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferentemente todas, las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para proporcionar un sustrato protegido que es b) estable a reacciones que se producen en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) se puede retirar selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos que no atacan el grupo funcional regenerado y desprotegido. Como entenderá un experto en la materia, en algunos casos, los reactivos no atacan a otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Los ejemplos de grupos protectores se detallan en Greene,

T.W., Wuts, P. G en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro). La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente utilizado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ejemplificadas para un grupo protector anteriormente y ciertos grupos protectores de nitrógeno de ejemplo también se detallan en el Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

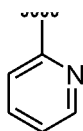
En algunas realizaciones, una unidad de metileno de un alquilo o cadena alifática se reemplaza opcionalmente con otro átomo o grupo. Los ejemplos de dichos átomos o grupos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre, $-C(O)-$, $-C(=N-CN)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NOR)-$, $-SO-$ y $-SO_2-$. Estos átomos o grupos pueden combinarse para formar grupos más grandes. Los ejemplos de dichos grupos más grandes incluyen, pero no se limitan a, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)-$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$ y $-NRSO_2NR-$, en los que R es, por ejemplo, H o alifático C_{1-6} . Debe entenderse que estos grupos pueden estar unidos a las unidades de metileno de la cadena alifática a través de enlaces simples, dobles o triples. Un ejemplo de un reemplazo opcional (átomo de nitrógeno, en este caso) que está unido a la cadena alifática a través de un doble enlace sería $-CH_2CH=N-CH_3$. En algunos casos, especialmente en el extremo terminal, un reemplazo opcional puede estar unido al grupo alifático a través de un triple enlace. Un ejemplo de esto sería $CH_2CH_2CH_2C\equiv N$. Debe entenderse que, en esta situación, el nitrógeno terminal no está unido a otro átomo.

También debe entenderse que, la expresión "unidad de metileno" también puede referirse a unidades de metileno ramificadas o sustituidas. Por ejemplo, en un resto isopropilo [$-CH(CH_3)_2$], un átomo de nitrógeno (por ejemplo, NR) que reemplaza la primera "unidad de metileno" citada daría como resultado dimetilamina [$-N(CH_3)_2$]. En casos como estos, un experto en la materia entendería que el átomo de nitrógeno no tendrá ningún átomo adicional unido a él y la "R" de "NR" estaría ausente en este caso.

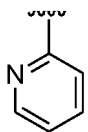
A menos que se indique lo contrario, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Los reemplazos opcionales pueden producirse dentro de la cadena y/o en cualquiera de los dos extremos de la cadena; es decir, en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden estar adyacentes entre sí dentro de una cadena a condición de que den como resultado un compuesto químicamente estable. Por ejemplo, un alifático C_3 puede reemplazarse opcionalmente por 2 átomos de nitrógeno para formar $-CN\equiv N$. Los reemplazos opcionales también pueden reemplazar por completo todos los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un alifático C_3 puede reemplazarse opcionalmente por $-NR-$, $-C(O)-$ y $-NR-$ para formar $-NRC(O)NR-$ (una urea).

A menos que se indique lo contrario, si el reemplazo se produce en el extremo terminal, el átomo de reemplazo se une a un átomo de hidrógeno en el extremo terminal. Por ejemplo, si una unidad de metileno de $-CH_2CH_2CH_3$ se reemplazase opcionalmente con $-O-$, el compuesto resultante podría ser $-OCH_2CH_3$, $-CH_2-OCH_3$ o $-CH_2CH_2OH$. Debe entenderse que si el átomo terminal no contiene ningún electrón de valencia libre, entonces no se necesita un átomo de hidrógeno en el extremo terminal (por ejemplo, $-CH_2-CH_2CH=O$ o $-CH_2CH_2C\equiv N$).

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también tienen por objeto incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales) de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E) y los isómeros conformacionales (Z) y (E) se incluyen en la presente invención. Como entendería un experto en la materia, un sustituyente puede rotar libremente alrededor de cualquier enlace rotable. Por ejemplo, un sustituyente dibujado como



también representa



Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la divulgación.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también tienen por objeto incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, como una sal farmacéuticamente aceptable.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal atóxica de un compuesto de la presente invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito o resto inhibitoriamente activo del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión "metabolito o resto inhibitoriamente activo del mismo" significa que un metabolito o resto del mismo es también un inhibidor de la proteína-cinasa ATR.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos. Pueden prepararse sales de adición de ácido 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislando la sal formada de este modo.

Son ejemplos de sales de adición de ácido atóxicas farmacéuticamente aceptables las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Pueden prepararse sales de adición de bases 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal formada de este modo. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, litio y potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y $\text{N}^+(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_4$. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en agua o en aceite mediante dicha cuaternización.

Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio atóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Pueden emplearse otros ácidos y bases, aunque no sean en sí mismos farmacéuticamente aceptables, en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables.

Abreviaturas

Se usan las siguientes abreviaturas:

DMSO	sulfóxido de dimetilo
ATP	trifosfato de adenosina
RMN^1H	resonancia magnética nuclear de protón
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
CCF	cromatografía en capa fina
t_R	tiempo de retención

Usos de los compuestos

Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VE-822 que es un inhibidor de la cinasa ATR y, por tanto, es útil para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno cuando ATR está implicada en la enfermedad, afección o trastorno, como se define en las reivindicaciones.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones caracterizados por una proliferación celular excesiva o anormal. Dichas enfermedades incluyen, una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa. Los ejemplos de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas incluyen, sin limitación, cáncer y trastornos mieloproliferativos.

Dichos compuestos pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en un compuesto de fórmula I. El término "cáncer" incluye los siguientes tipos de cáncer:

oral, de pulmón, gastrointestinal, de las vías genitourinarias, de hígado, de huesos, del sistema nervioso, ginecológico, de piel, de la glándula tiroides o de la glándula suprarrenal. Más específicamente, "cáncer" incluye, pero no se limita a los siguientes cánceres: oral: de cavidad bucal, labios, lengua, boca, faringe; cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; de pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas o epidermoide, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, de laringe, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoideos, vipoma), del intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoideos, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), del intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma), de colon, de colon-recto, colorrectal; de recto, de las vías genitourinarias: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), de vejiga y de uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); de hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, conductos biliares; de hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; del sistema nervioso: de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológico: de útero (carcinoma endometrial), de cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia pretumoral de cuello uterino), de ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario), de trompas de Falopio (carcinoma), de mama; Hemático: de sangre (leucemia mielóide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma [linfoma maligno] de células pilosas no Hodgkin; trastornos linfoides; de piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, lunares nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, de glándula tiroides: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, cáncer de tiroides indiferenciado, carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B, cáncer de tiroides medular familiar, feocromocitoma, paraganglioma; y de glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre un cáncer de pulmón o de páncreas. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer de estómago o cáncer de cerebro. En otras realizaciones más, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, cáncer de las vías biliares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular o cáncer de ovario.

Por tanto, la expresión "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre cáncer colorrectal, de tiroides o de mama.

La expresión "trastornos mieloproliferativos", incluye trastornos tales como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mieloide con mielofibrosis, síndrome hipereosinófilo, leucemia mielomonocítica juvenil, mastocitos sistémica y trastornos hematopoyéticos, en particular, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia promielocítica aguda (LPA) y leucemia linfocítica aguda (LLA).

Derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con la divulgación, además de los compuestos de la presente invención, también pueden emplearse derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en el presente documento.

De acuerdo con la divulgación, los compuestos de la presente invención también pueden existir como derivados farmacéuticamente aceptables.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesita, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe por lo demás en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo. Los ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres y sales de dichos ésteres.

Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquier éster farmacéuticamente aceptable, sal de un éster u otro derivado o sal de los mismos de un compuesto, de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito o resto inhibitoriamente activo del mismo. Son derivados o profármacos particularmente favorecidos los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la entrega del compuesto parental a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con respecto a la especie parental.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales de metal y ésteres de sulfonato.

Composiciones farmacéuticas

La presente divulgación también proporciona compuestos y composiciones que son útiles como inhibidores de la cinasa ATR.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto de fórmula VE-822 y también comprenden un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, adaptados a la forma de dosificación particular deseada. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o mediante la interacción de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso esté dentro del alcance de la presente invención.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles atóxicos tales como lauril sulfato de sodio y

estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

5 Terapias de combinación

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite; comprendiendo dicho método la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico adicional, como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, dicho método comprende la administración secuencial o la coadministración del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico adicional.

En algunos aspectos de la divulgación, dicho agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico. En otras realizaciones, dicho agente terapéutico adicional es un agente nocivo para el ADN. Se entenderá que el agente terapéutico adicional puede comprender una o más terapias. En otras realizaciones más, dicho agente terapéutico adicional se selecciona entre radioterapia, quimioterapia u otros agentes utilizados normalmente en combinación con radioterapia o quimioterapia, tales como radiosensibilizadores y quimiosensibilizadores. En otras realizaciones más, dicho agente terapéutico adicional es la radiación ionizante. En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico adicional comprende radiación ionizante y un agente nocivo para el ADN.

Como sabría un experto en la materia, los radiosensibilizadores son agentes que pueden usarse en combinación con radioterapia. Los radiosensibilizadores actúan de diversas maneras diferentes, incluyendo, pero no limitadas a, hacer que las células cancerosas sean más sensibles a la radioterapia, trabajar en sinergia con la radioterapia para proporcionar un efecto sinérgico mejorado, actuar aditivamente con la radioterapia o proteger las células sanas circundantes del daño provocado por la radioterapia. Análogamente, los quimiosensibilizadores son agentes que pueden usarse en combinación con quimioterapia. De forma similar, los quimiosensibilizadores actúan de diversas maneras diferentes, incluyendo, pero no limitadas a, hacer que las células cancerosas sean más sensibles a la quimioterapia, trabajar en sinergia con la quimioterapia para proporcionar un efecto sinérgico mejorado, actuar aditivamente con la quimioterapia o proteger las células sanas circundantes del daño provocado por la quimioterapia.

Los ejemplos de agentes nocivos para el ADN que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes platinantes, tales como carboplatino, nedaplatino, satraplatino y otros derivados; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y otros derivados; Inhibidores de la topoisomerasa II, tales como etopósido (VP-16), daunorrubicina, doxorrubicina, mitoxantrona, aclarrubicina, epirubicina, idarrubicina, amrrubicina, amsacrina, pirarrubicina, valrubicina, zorrubicina, tenipósido y otros derivados; antimetabolitos, tales como la familia del ácido fólico (metotrexato, pemetrexed y relacionados); antagonistas de purinas y antagonistas de pirimidinas (tioguanina, fludarabina, cladribina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5FU) y relacionados); agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida, melfalán, clorambucilo, mecloretamina, ifosfamida y relacionados); nitrosoureas (por ejemplo, carmustina); triazenos (dacarbazina, temozolomida); sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán); procarbazona y aziridinas; antibióticos, tales como hidroxiaurea, antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina y otros derivados); antracenedionas (mitoxantrona y relacionados); familia de Streptomyces (bleomicina, mitomicina C, actinomicina); y luz ultravioleta.

Otras terapias o agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los agentes inventivos de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (en unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por nombrar algunos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterápicos aprobados, incluyendo, pero no limitados a, los agentes nocivos para el ADN enumerados en el presente documento, venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida.

Un compuesto de la presente invención también puede ser para su uso en el tratamiento del cáncer en combinación con cualquiera de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis Depot®); aldesleukina (Prokine®); Aldesleukina (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyl®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfán intravenoso (Busulfex®); busulfán oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con polifeprosán 20 Implante (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan

Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC- Dome®); dactinomomicina, actinomomicina D (Cosmegen®); Darbepoetina alfa (Aranesp®); daunorrubicina liposomal (DanuoXome®); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine®); Denileukin diftitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); propionato de dromostanolona (dromostanolone®); propionato de dromostanolona (masterone Injection®); Solución B de Elliott (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); epoetina alfa (Epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (VePesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Aducil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin Implant®); hidroxuurea (Hydrea®); Ibritumomab tiuxetán (Zevalin®); idarrubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza nitrogenada (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex Tabs®); metotrexato (Metotrexato®); methoxsalen (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas de paclitaxel unidas a proteínas (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovina)®); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobromán (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfímero de sodio (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); Rasburicasa (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/tositumomab I-131 (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); Mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); zoledronato (Zometa®) y vorinostat (Zolinza®).

Para un análisis completo de terapias contra el cáncer actualizadas véase, <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y *The Merck Manual*, Decimoséptima Ed. 1999.

Composiciones para la administración a un sujeto

Los inhibidores de la cinasa ATR o sales farmacéuticas de los mismos pueden formularse en composiciones farmacéuticas para la administración a animales o a seres humanos. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad del inhibidor de ATR eficaz para tratar o prevenir las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable, son otro aspecto de la presente divulgación.

La cantidad exacta de compuesto necesaria para el tratamiento variará entre los sujetos, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma de dosificación unitaria para la facilidad de administración y la uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente aislada de agente apropiada para el paciente que se trata. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico especialista dentro del alcance del criterio médico racional. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero y, mucho más preferentemente, un ser humano.

En algunas realizaciones, estas composiciones comprenden adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y el cáncer. Se han enumerado ejemplos de agentes conocidos con los que estas composiciones pueden combinarse anteriormente en la sección "Terapias de combinación" y también se enumeran en toda la memoria descriptiva. Algunas formas de realización proporcionan un uso simultáneo, separado o secuencial de una preparación combinada.

65

Modos de administración y formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se trata. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles, estériles, como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de compuesto con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del compuesto puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición de manera que liberen el principio activo o principios activos solamente, o preferentemente, en una parte determinada del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros adyuvantes de compresión tales como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición de manera que liberen el principio activo o principios activos solamente, o preferentemente, en una parte determinada del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y colirios también se contempla que están dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la entrega controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden hacerse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, a través de pulverización para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o a través un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral atóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietilenadas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. También pueden usarse con fines de formulación otros tensioactivos utilizados habitualmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables sólidas, líquidas u otras.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero no limitada a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para su uso oral, los vehículos habitualmente utilizados incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. Normalmente, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz

seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para su uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

5 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos accesibles fácilmente mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tubo intestinal inferior. Se preparan formulaciones tópicas adecuadas fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

15 La aplicación tópica para el tubo intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.

20 Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

30 Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, o, preferentemente, solución salina estéril, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para los usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

40 La cantidad de inhibidor de proteína-cinasa que puede combinarse con los vehículos para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado, del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones deben formularse de manera que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

45 También debe entenderse que una dosificación y una pauta de tratamiento específicas para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico especialista y la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad de inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

Administración con otro agente

55 Dependiendo de las afecciones particulares mediadas por la proteína-cinasa que se tratan o se previenen, pueden administrarse junto con los compuestos de la presente invención fármacos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa afección.

60 Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de una pauta de dosificación múltiple, del compuesto o composición que contiene el inhibidor de proteína-cinasa. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados junto con el inhibidor de proteína-cinasa en una composición individual.

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite; comprendiendo dicho método la administración secuencial o la coadministración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se define en las reivindicaciones. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales

incluyen, pero no se limitan a, agentes nocivos para el ADN, agentes antineoplásicos y agentes que inhiben o modulan una proteína de reparación por escisión de bases.

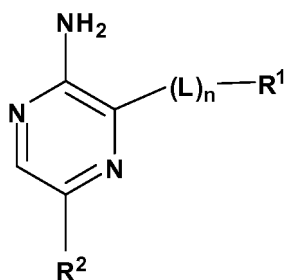
Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite; comprendiendo dicho método la administración secuencial o la coadministración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antineoplásico, como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, dicho agente antineoplásico se selecciona entre agentes platinantes, tales como cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino o satraplatino y otros derivados; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como camptotecina, topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y otros derivados; inhibidores de la topoisomerasa II, tales como etopósido (VP-16), daunorrubicina, doxorubicina, mitoxantrona, aclarrubicina, epirubicina, idarrubicina, amrrubicina, amsacrina, pirarrubicina, valrubicina, zorrubicina, tenipósido y otros derivados; antimetabolitos, tales como la familia del ácido fólico (metotrexato, pemetrexed y relacionados); familia de las purinas (tioguanina, fludarabina, cladribina, 6-mercaptopurina y relacionados); familia de las pirimidinas (citarabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo y relacionados); agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida, melfalán, clorambucilo, mecloretamina, ifosfamida y relacionados); nitrosoureas (por ejemplo, carmustina); triazenos (dacarbazina, temozolomida); sulfonatos de alquilo (por ejemplo busulfán); procarbazona y aziridinas; antibióticos, tales como hidroxiurea; antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina y otros derivados); antracenedionas (mitoxantrona y relacionados); familia de Streptomyces (bleomicina, mitomicina C, actinomicina) y luz ultravioleta.

Otro aspecto de la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite; comprendiendo dicho método administrar un compuesto de la presente invención con un agente terapéutico adicional que inhibe o modula una proteína de reparación por escisión de bases. En algunas realizaciones, la proteína de reparación por escisión de bases se selecciona entre UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (ADN glucosilasas); APE1, APEX2 (AP endonucleasas); LIG1, LIG3 (ADN ligasas I y III); XRCC1 (accesoria de LIG3); PNK, PNKP (polinucleótido cinasa y fosfatasa); PARP1, PARP2 (poli(ADP-ribosa) polimerasas); PolB, Polg (polimerasas); FEN1 (endonucleasa) o Aprataxina. En otras realizaciones, la proteína de reparación por escisión de bases se selecciona entre PARP1, PARP2 o polB. De acuerdo con la invención, la proteína de reparación por escisión de bases se selecciona entre PARP1 o PARP2.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención y el agente terapéutico que inhibe o modula una proteína de reparación por escisión de bases se administran adicionalmente con un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente nocivo para el ADN seleccionado entre la radiación ionizante o el cisplatino. En algunas realizaciones, la proteína de reparación por escisión de bases PARP1 o PARP2. En otras realizaciones, el agente que inhibe o modula PARP1 o PARP2 se selecciona entre Olaparib (también conocido como AZD2281 o KU-0059436), Iniparib (también conocido como BSI-201 o SAR240550), Veliparib (también conocido como ABT-888), Rucaparib (también conocido como PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 o AZD2461.

Otra realización proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento del cáncer; comprendiendo dicho método administrar un compuesto de la presente invención con un agente nocivo para el ADN seleccionado entre la radiación ionizante o el cisplatino y un agente que inhibe o modula PARP1 o PARP2. En algunas realizaciones, el agente nocivo para el ADN es cisplatino. En otras realizaciones, el agente nocivo para el ADN es la radiación ionizante. En la presente invención, el compuesto es VE-822.

Otro aspecto de la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer; comprendiendo dicho método administrar un compuesto de Fórmula I, definido más exhaustivamente en las reivindicaciones;



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables son como se definen en el presente documento, con un agente que inhibe o modula PARP1 o PARP2.

En algunas realizaciones, dicho método comprende adicionalmente administrar un agente nocivo para el ADN al paciente. En algunas realizaciones, el agente nocivo para el ADN es cisplatino. En otras realizaciones, el agente nocivo para el ADN es la radiación ionizante.

5 En algunas realizaciones, el agente que inhibe o modula PARP1 o PARP2 se selecciona entre Olaparib (también conocido como AZD2281 o KU-0059436), Iniparib (también conocido como BSI-201 o SAR240550), Veliparib (también conocido como ABT-888), Rucaparib (también conocido como PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 o AZD2461. En otras realizaciones, el agente que inhibe o modula PARP1 o PARP2 es Veliparib (también conocido como ABT-888) o Rucaparib.

10

En la presente invención, el compuesto es VE-822.

Muestras biológicas

15 Como inhibidores de la cinasa ATR, los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles en muestras biológicas. En el presente documento se desvela un método de inhibición de la actividad de la cinasa ATR en una muestra biológica, método que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto descrito en el presente documento o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra *in vitro* o *ex vivo*, incluyendo, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. La expresión "compuestos descritos en el presente documento" incluye compuestos de fórmula I.

20

La inhibición de la actividad de la cinasa ATR en una muestra biológica es útil para una diversidad de propósitos que son conocidos para un experto en la materia. Los ejemplos de dichos propósitos incluyen, pero no se limitan a, la transfusión de sangre, el trasplante de órganos y el almacenamiento de muestras biológicas.

25

Estudio de proteína-cinasas

30 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere al estudio de proteína-cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas proteína-cinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteína-cinasas. Los ejemplos de dichos usos incluyen, pero no se limitan a, ensayos biológicos tales como ensayos enzimáticos y ensayos en células.

30

35 La actividad de los compuestos como inhibidores de proteína-cinasas puede someterse a ensayo *in vitro*, *in vivo* o en una estirpe celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición ya sea de la actividad cinasa o de la actividad ATPasa de la cinasa activada. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína-cinasa y puede medirse mediante el radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, el aislamiento del complejo inhibidor/cinasa y la determinación de la cantidad de radiomarcador unido, o realizando un experimento de competencia en el que se incuban nuevos inhibidores con la cinasa unida a radioligandos conocidos. Se exponen en los Ejemplos a continuación condiciones detalladas para someter a ensayo un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de la ATR.

40

En el presente documento también se desvela un compuesto para su uso en un método para modular la actividad enzimática poniendo en contacto un compuesto descrito en el presente documento con la cinasa ATR.

45

Compuestos para su uso en el tratamiento

50 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la cinasa ATR está implicada en la patología. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno de la cinasa ATR en el que la inhibición de la actividad enzimática está implicada en el tratamiento de la enfermedad. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto que inhibe la actividad enzimática mediante la unión a la cinasa ATR para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno. Otro aspecto proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno de la cinasa mediante la inhibición de la actividad enzimática de la cinasa ATR con un inhibidor de la cinasa ATR.

55

Un aspecto de la divulgación se refiere a un compuesto o una composición que comprende dicho compuesto, para su uso en un método para inhibir la actividad de la cinasa ATR en un paciente. En algunas realizaciones, dicho método se usa para tratar o prevenir una afección seleccionada entre enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, tales como el cáncer.

60

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de enfermedades proliferativas o hiperproliferativas que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, a un

65

sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, dicho sujeto es un paciente. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un ser humano.

En algunas realizaciones, dicho método se usa para tratar o prevenir el cáncer. En algunas realizaciones, dicho método se usa para tratar o prevenir un tipo de cáncer con tumores sólidos. En otra realización más, dicho cáncer se selecciona entre los siguientes cánceres: oral: de cavidad bucal, labios, lengua, boca, faringe; cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; de pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas o epidermoide, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, de laringe, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), del intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), del intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma), de colon, de colon-recto, colorrectal; de recto, de las vías genitourinarias: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), de vejiga y de uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); de hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, conductos biliares; de hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; del sistema nervioso: de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológico: de útero (carcinoma endometrial), de cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia pretumoral de cuello uterino), de ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), de trompas de Falopio (carcinoma), de mama; Hemático: de sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma [linfoma maligno] de células pilosas no Hodgkin; trastornos linfoides; de piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, lunares nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, de glándula tiroidea: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, cáncer de tiroides indiferenciado, carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B, cáncer de tiroides medular familiar, feocromocitoma, paraganglioma; y de glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre los cánceres descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, dicho cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer de estómago o cáncer de cerebro. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona entre un cáncer de pulmón o de páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico o cáncer de pulmón microcítico, tal como cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona entre un cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo.

En otras realizaciones más, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, cáncer de las vías biliares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular o cáncer de ovario.

En ciertas realizaciones, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de dicha enfermedad.

Un aspecto proporciona un compuesto descrito en el presente documento para su uso en un método para inhibir la ATR en un paciente. Otra realización proporciona un compuesto descrito en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un paciente.

Algunas realizaciones comprenden administrar a dicho paciente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente nocivo para el ADN; en las que dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se trata; y dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicho compuesto como una forma de dosificación individual o por separado de dicho compuesto como parte de una forma de dosificación múltiple.

- 5 En algunas realizaciones, dicho agente nocivo para el ADN se selecciona entre radiación ionizante, neocarzinostatina radiomimética, un agente platinante, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, un antimetabolito, un agente alquilante, un sulfonato de alquilo, un antimetabolito o un antibiótico. En otras realizaciones, dicho agente nocivo para el ADN se selecciona entre radiación ionizante, un agente platinante, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II o un antibiótico.
- 10 Los ejemplos de agentes platinantes incluyen cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino, satraplatino y otros derivados. Otros agentes platinantes incluyen lobaplatino y triplatino. Otros agentes platinantes incluyen tetranitrato, picoplatino, satraplatino, proindaco y aroplatino.
- 15 Los ejemplos de inhibidor de la topoisomerasa I incluyen camptotecina, topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y otros derivados. Otros inhibidores de la topoisomerasa I incluyen belotecán.
- 20 Los ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa II incluyen etopósido, daunorrubicina, doxorrubicina, mitoxantrona, aclarrubicina, epirubicina, idarrubicina, amrrubicina, amsacrina, pirarrubicina, valrrubicina, zorrubicina y tenipósido.
- 25 Los ejemplos de antimetabolitos incluyen miembros de la familia del ácido fólico, la familia de las purinas (antagonistas de purinas) o la familia de las pirimidinas (antagonistas de pirimidinas). Los ejemplos de la familia del ácido fólico incluyen metotrexato, pemetrexed y relacionados; los ejemplos de la familia de las purinas incluyen tioguanina, fludarabina, cladribina, 6-mercaptopurina y relacionados; los ejemplos de la familia de las pirimidinas incluyen citarabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo (5FU) y relacionados.
- 30 Algunos otros ejemplos específicos de antimetabolitos incluyen aminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, pentostatina, cladribina, clofarabina, fludarabina, tioguanina, mercaptopurina, fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur, floxuridina, citarabina, gemcitabina, azacitidina e hidroxiurea.
- 35 Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen mostazas nitrogenadas, triazenos, sulfonatos de alquilo, procarbazona y aziridinas. Los ejemplos de mostazas nitrogenadas incluyen ciclofosfamida, melfalán, clorambucilo y relacionados; los ejemplos de nitrosoureas incluyen carmustina; los ejemplos de triazenos incluyen dacarbazina y temozolomida; los ejemplos de sulfonatos de alquilo incluyen bursulfán.
- 40 Otros ejemplos específicos de agentes alquilantes incluyen mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, melfalán, prednimustina, bendamustina, uramustina, estramustina, carmustina, lomustina, semustina, fotemustina, nimustina, ranimustina, estreptoocina, busulfán, manosulfán, treosulfán, carbocina, tiotepa, triazicua, trietilenomelamina, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, altretamina, mitobronitol, actinomicina, bleomicina, mitomicina y plicamicina.
- 45 Los ejemplos de antibióticos incluyen mitomicina, hidroxiurea; antraciclinas, antracenedionas, familia de Streptomyces. Los ejemplos de antraciclinas incluyen doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina y otros derivados; los ejemplos de antracenedionas incluyen mitoxantrona y relacionados; los ejemplos de familia de Streptomyces incluyen bleomicina, mitomicina C y actinomicina.
- 50 En ciertas realizaciones, dicho agente platinante es cisplatino u oxaliplatino; dicho inhibidor de la topoisomerasa I es camptotecina; dicho inhibidor de la topoisomerasa II es etopósido; y dicho antibiótico es mitomicina. En otras realizaciones, dicho agente platinante se selecciona entre cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino o satraplatino; dicho inhibidor de la topoisomerasa I se selecciona entre camptotecina, topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán; dicho inhibidor de la topoisomerasa II se selecciona entre etopósido; dicho antimetabolito se selecciona entre un miembro de la familia del ácido fólico, la familia de las purinas o la familia de las pirimidinas; dicho agente alquilante se selecciona entre mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, triazenos, sulfonatos de alquilo, procarbazona o aziridinas; y dicho antibiótico se selecciona entre hidroxiurea, antraciclinas, antracenedionas o familia de Streptomyces.
- 55 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la radiación ionizante. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es cisplatino o carboplatino. En otras realizaciones más, el agente terapéutico adicional es etopósido. En otras realizaciones más, el agente terapéutico adicional es temozolomida.
- 60 En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona entre uno o más de los siguientes: cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etopósido, temozolomida o radiación ionizante.
- 65 En otras realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre uno o más de los siguientes: gemcitabina, cisplatino o carboplatino y etopósido. En otras realizaciones más, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre uno o más de los siguientes: cisplatino o carboplatino, etopósido y radiación ionizante. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico o cáncer de pulmón microcítico.

Otra realización proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico; comprendiendo dicho método administrar a un paciente un compuesto de la invención en combinación con cisplatino y etopósido.

5 Otra realización proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico; comprendiendo dicho método administrar a un paciente un compuesto de Fórmula I en combinación con gemcitabina y cisplatino. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón no microcítico es cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas.

10 Otra realización proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer de mama; comprendiendo dicho método administrar a un paciente un compuesto de Fórmula I en combinación con cisplatino. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es el cáncer de mama triple negativo.

En la presente invención, el compuesto es VE-822.

15 Otra realización proporciona un compuesto para su uso en métodos para el tratamiento del cáncer de páncreas; comprendiendo dicho método administrar un compuesto descrito en el presente documento en combinación con otro tratamiento conocido del cáncer de páncreas. Un aspecto de la invención incluye la administración de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con gemcitabina. En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas comprende una de las siguientes estirpes celulares: PSN-1, MiaPaCa-2 o Panc-1. De acuerdo con otro
20 aspecto, el cáncer comprende una de las siguientes estirpes tumorales primarias: Panc-M o MRC5.

Otra realización proporciona un compuesto descrito en el presente documento en combinación con un agente platinante para su uso en un método de tratamiento del cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es el cáncer de mama triple negativo. En otras realizaciones, el agente platinante es cisplatino. Otra
25 realización proporciona un compuesto descrito en el presente documento en combinación con cisplatino para el uso en un método de tratamiento del cáncer de mama triple negativo.

Otra realización proporciona un compuesto descrito en el presente documento en combinación con cisplatino y etopósido para su uso en un método de tratamiento del cáncer de pulmón microcítico.

30 Otra realización proporciona un compuesto descrito en el presente documento en combinación con cisplatino y gemcitabina para su uso en un método de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón no microcítico es el cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas. El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula I. En la presente invención, el compuesto es VE-822.

35 Otro aspecto de la invención incluye la administración de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con radioterapia. Sin embargo, otro aspecto proporciona un compuesto descrito en el presente documento en combinación con tratamiento con radiación para su uso en un método de supresión inducida por radiación del punto de control G2/M.

40 Otro aspecto proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de cáncer del páncreas; comprendiendo dicho método administrar a las células de cáncer de páncreas un compuesto descrito en el presente documento en combinación con una o más terapias contra el cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto se combina con quimiorradiación, quimioterapia y/o radioterapia. Como entenderá un experto en la materia,
45 quimiorradiación se refiere a una pauta de tratamiento que incluye tanto quimioterapia (tal como gemcitabina) como radiación. En algunas realizaciones, la quimioterapia es gemcitabina.

Otro aspecto más proporciona un compuesto para su uso en un método para aumentar la sensibilidad de las células de cáncer de páncreas a una terapia contra el cáncer seleccionada entre gemcitabina o radioterapia; comprendiendo dicho método administrar un compuesto descrito en el presente documento en combinación con la terapia contra el
50 cáncer.

En algunas realizaciones, la terapia contra el cáncer es gemcitabina. En otras realizaciones, la terapia contra el cáncer es la radioterapia. En otra realización más, la terapia contra el cáncer es la quimiorradiación.

55 Otro aspecto proporciona un compuesto para su uso en un método de inhibición de la fosforilación de Chk1 (Ser 345) en una célula de cáncer de páncreas; comprendiendo dicho método administrar un compuesto descrito en el presente documento después del tratamiento con gemcitabina (100 nM) y/o radiación (6 Gy) a una célula de cáncer de páncreas.

60 Otro aspecto proporciona un compuesto para su uso en un método de radiosensibilización de las células tumorales hipóxicas PSN-1, MiaPaCa-2 o PancM; comprendiendo dicho método administrar un compuesto descrito en el presente documento a la célula tumoral en combinación con radioterapia.

Otro aspecto más proporciona un compuesto para su uso en un método de sensibilización de las células tumorales hipóxicas PSN-1, MiaPaCa-2 o PancM; comprendiendo dicho método administrar un compuesto descrito en el presente documento a la célula tumoral en combinación con gemcitabina.

5 Otro aspecto proporciona un compuesto para su uso en un método de sensibilización de las células tumorales PSN-1 y MiaPaCa-2 a la quimiorradiación; comprendiendo dicho método administrar un compuesto descrito en el presente documento a las células tumorales en combinación con quimiorradiación.

10 Otro aspecto proporciona un compuesto para su uso en un método de alteración de los puntos de control del ciclo celular inducidos por daño; comprendiendo dicho método administrar un compuesto descrito en el presente documento en combinación con radioterapia a una célula de cáncer de páncreas.

15 Otro aspecto proporciona un compuesto para su uso en un método de inhibición de la reparación del daño del ADN por recombinación homóloga en una célula de cáncer de páncreas; comprendiendo dicho método administrar un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más de los siguientes tratamientos: quimiorradiación, quimioterapia y radioterapia.

En algunas realizaciones, la quimioterapia es gemcitabina.

20 Otro aspecto proporciona un compuesto para su uso en un método de inhibición de la reparación del daño del ADN por recombinación homóloga en una célula de cáncer de páncreas; comprendiendo dicho método administrar un compuesto descrito en el presente documento en combinación con gemcitabina y radioterapia.

25 En algunas realizaciones, las células de cáncer de páncreas derivan de una estirpe celular pancreática seleccionada entre PSN-1, MiaPaCa-2 o Panc-1.

En otras realizaciones, las células de cáncer de páncreas están en un paciente de cáncer.

30 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico; comprendiendo dicho método administrar a un paciente un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos adicionales: cisplatino o carboplatino, etopósido y radiación ionizante. Algunas realizaciones comprenden administrar a un paciente un compuesto descrito en el presente documento en combinación con cisplatino o carboplatino, etopósido y radiación ionizante. En algunas realizaciones, la combinación es cisplatino, etopósido y radiación ionizante. En otras realizaciones la combinación es carboplatino, etopósido y radiación ionizante.

35 Otra realización proporciona un compuesto para su uso en un método de promoción de la muerte celular en células cancerosas; comprendiendo dicho método administrar a un paciente un compuesto descrito en el presente documento o una composición que comprende dicho compuesto.

40 Otra realización más proporciona un compuesto para su uso en un método de prevención de la reparación celular del daño del ADN en células cancerosas; comprendiendo dicho método administrar a un paciente un compuesto descrito en el presente documento o una composición que comprende dicho compuesto. Otra realización más proporciona un compuesto para su uso en un método de prevención de la reparación celular provocada por el daño del ADN en células cancerosas; comprendiendo dicho método administrar a un paciente un compuesto de fórmula I, definido más exhaustivamente en las reivindicaciones, o una composición que comprende dicho compuesto.

45 Otra realización proporciona un compuesto para su uso en un método de sensibilización de las células a agentes nocivos para el ADN; comprendiendo dicho método administrar a un paciente un compuesto descrito en el presente documento o una composición que comprende dicho compuesto.

50 En algunas realizaciones, el método se usa en una célula cancerosa que tiene defectos en la cascada de señalización de ATM. En algunas realizaciones, dicho defecto es la expresión o la actividad alteradas de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP o SMC1. En otras realizaciones, dicho defecto es la expresión o la actividad alteradas de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. En otra realización, la célula es una célula cancerosa que expresa oncogenes nocivos para el ADN. En algunas realizaciones, dicha célula cancerosa tiene una expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, ciclina E, ciclina A y Rb.

55 De acuerdo con otra realización, el método se usa en un cáncer, célula cancerosa o célula que tiene un defecto en una proteína implicada en la reparación por escisión de bases ("proteína de reparación por escisión de bases"). Existen muchos métodos conocidos en la técnica para determinar si un tumor tiene un defecto en la reparación por escisión de bases. Por ejemplo, puede realizarse una secuenciación de los productos ya sea del ADN genómico o el ARNm de cada gen de reparación por escisión de bases (por ejemplo, UNG, PARP1 o LIG1) en una muestra del tumor para establecer si están presentes las mutaciones que se espera que modulen la función o expresión del

producto génico (Wang et al., *Cancer Research* 52: 4824 (1992)). Además de la inactivación de mutaciones, las células tumorales pueden modular un gen de reparación del ADN mediante hipermetilación de su región promotora, conduciendo a una expresión génica reducida. Esto se evalúa más habitualmente usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) específica de metilación para cuantificar los niveles de metilación en los promotores de los genes de reparación por escisión de bases de interés. Un análisis de la metilación de promotores de genes de reparación por escisión de bases está disponible en el mercado (http://www.sabiosciences.com/dna_metilation_product/HTML/MEAH-421A.html).

Por último, los niveles de expresión de los genes de reparación por escisión de bases pueden evaluarse mediante la cuantificación directa de los niveles de los productos de ARNm y proteína de cada gen usando técnicas convencionales tales como la reacción en cadena de la polimerasa acoplada a transcriptasa inversa cuantitativa (TI-PCR) y la inmunohistoquímica (IHQ), respectivamente (Shinmura et al., *Carcinogenesis* 25: 2311 (2004); Shinmura et al., *Journal of Pathology* 225: 414 (2011)).

En algunas realizaciones, la proteína de reparación por escisión de bases es UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (glicosilasas de ADN); APE1, APEX2 (AP endonucleasas); LIG1, LIG3 (ADN ligasas I y III); XRCC1 (accesoria de LIG3); PNK, PNKP (polinucleótido cinasa y fosfatasa); PARP1, PARP2 (poli(ADP-ribosa) polimerasas); PolB, PolG (polimerasas); FEN1 (endonucleasa) o aprataxina.

En algunas realizaciones, la proteína de reparación por escisión de bases es PARP1, PARP2 o PolB. En otras realizaciones, la proteína de reparación por escisión de bases es PARP1 o PARP2.

Los métodos descritos anteriormente (secuenciación de genes, metilación del promotor y expresión de ARNm) también pueden usarse para caracterizar el estado (por ejemplo, la expresión o la mutación) de otros genes o proteínas de interés, tales como oncogenes nocivos para el ADN expresados por un tumor o defectos en la cascada de señalización de ATM de una célula.

Otra realización más proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento como radiosensibilizador o quimiosensibilizador.

Otra realización más proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como agente único (monoterapia) para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I se usan para el tratamiento de pacientes que tienen cáncer con un defecto en la respuesta al daño del ADN (RDA). En otras realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. De acuerdo con otra realización, el método se utiliza en un cáncer, célula cancerosa o célula que expresa oncogenes nocivos para el ADN.

Compuestos y composiciones para el uso

Una realización proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso como radiosensibilizador o quimiosensibilizador. Otro aspecto de la divulgación proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso como agente único (monoterapia) para el tratamiento del cáncer.

Otra realización proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para el tratamiento de pacientes que tienen cáncer con un defecto en la respuesta al daño del ADN (RDA). En algunas realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. En otras realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP o SMC1.

Otra realización proporciona compuestos o composiciones descritos en el presente documento para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se combina además con un agente terapéutico adicional descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se combina además con un agente nocivo para el ADN descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, el cáncer tiene un defecto en una vía descrita en el presente documento.

Fabricación de medicamentos

Una realización proporciona el uso de un compuesto o composición que se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso como radiosensibilizador o quimiosensibilizador. Otro aspecto de la divulgación proporciona el uso de un compuesto o composición que se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la fabricación de un medicamento para su uso como agente único (monoterapia) para el tratamiento del cáncer.

Otra realización más proporciona el uso de un compuesto o composición que se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes que tienen cáncer con un defecto en la respuesta al daño del ADN (RDA).

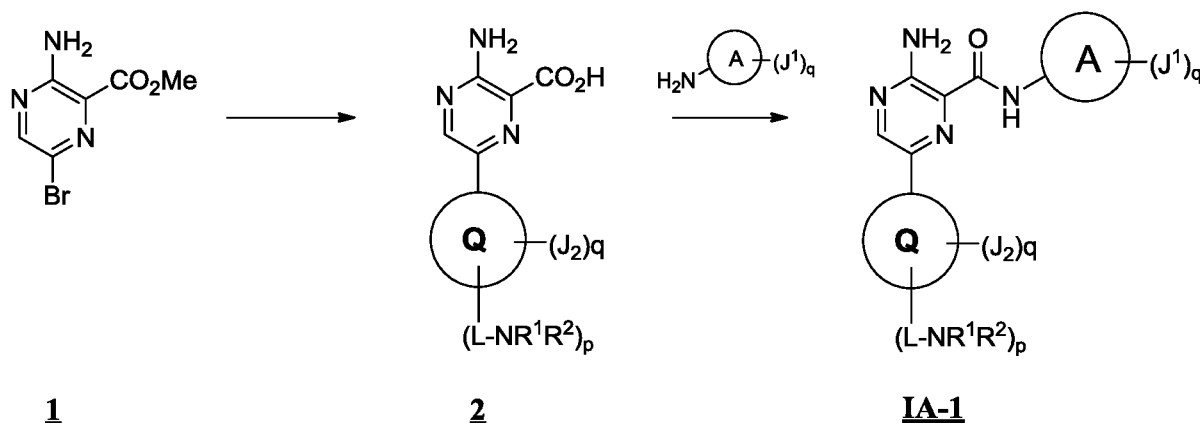
- 5 En algunas realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. En otras realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP o SMC1.

10 Otra realización proporciona el uso de un compuesto o composición que se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se combina con un agente terapéutico adicional, tal como un agente nocivo para el ADN, que se describe en el presente documento. En otra realización, el cáncer tiene un defecto en una vía que se describe en el presente documento.

15 Esquemas y ejemplos

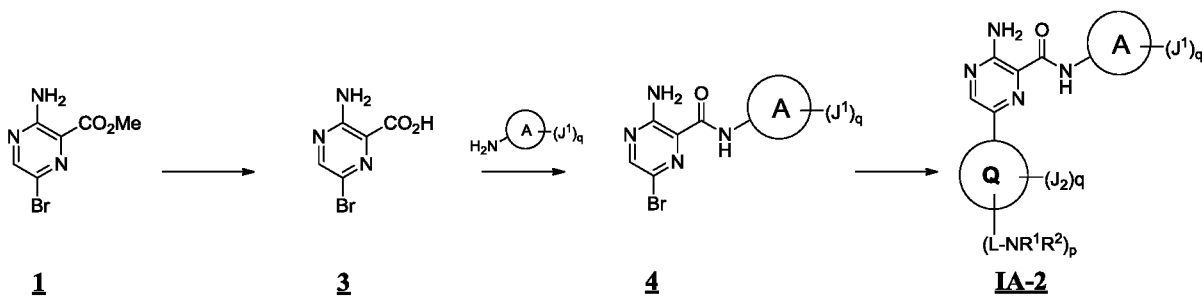
Los compuestos de la divulgación pueden prepararse de acuerdo con etapas generalmente conocidas para los expertos habituales en la materia. Más específicamente, los compuestos pueden prepararse de acuerdo con los esquemas y ejemplos descritos en el documento WO 2010/071837. Esos compuestos pueden analizarse mediante métodos conocidos, incluyendo pero no limitados a, CLEM (cromatografía líquida espectrometría de masas) y RMN (resonancia magnética nuclear). Los siguientes esquemas genéricos ilustran cómo preparar los compuestos de la presente divulgación. Todos los ejemplos tienen fines ilustrativos solamente. Los espectros de RMN-H se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker DPX 400. Las muestras de espectrometría de masas se analizaron en un espectrómetro de masas Micromass Quattro Micro operado en el modo de EM única con ionización por electronebulización.

Esquema I-A1: Preparación de compuestos en los que -L-R¹ es una amida aromática



30 Pueden prepararse compuestos de amida cíclica de la presente divulgación, en los que -L-R¹ es una amida aromática, de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-A1: el éster **1** disponible en el mercado se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar el intermedio **2**. El grupo ácido carboxílico toma parte en una reacción de acoplamiento con una amina para conducir a compuestos de amida cíclica de Fórmula IA-1.

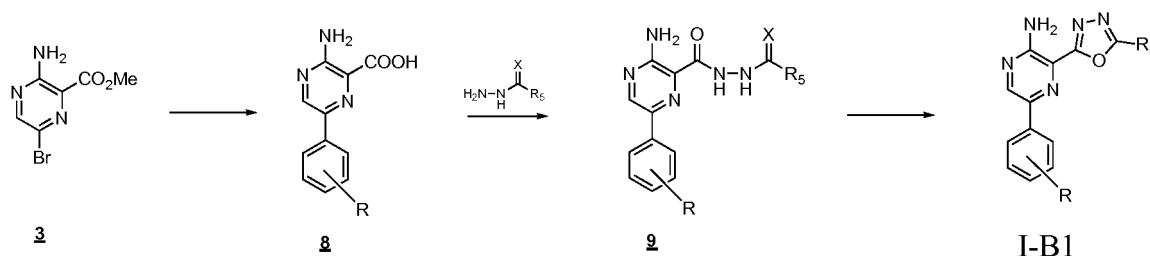
Esquema I-A2: Preparación de compuestos en los que -L-R¹ es una amida aromática



40 Como alternativa, pueden prepararse compuestos de la presente divulgación, en los que -L-R¹ es una amida aromática, de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-A2, una variación de la secuencia de

síntesis representada en el esquema I-A1 que consiste en partir de éster metílico **1**. El éster **1** se transforma en ácido carboxílico **3** que toma parte en una reacción de acoplamiento con una amina para proporcionar la amida **4**. Ésta se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para conducir a compuestos de fórmula **IA-2**.

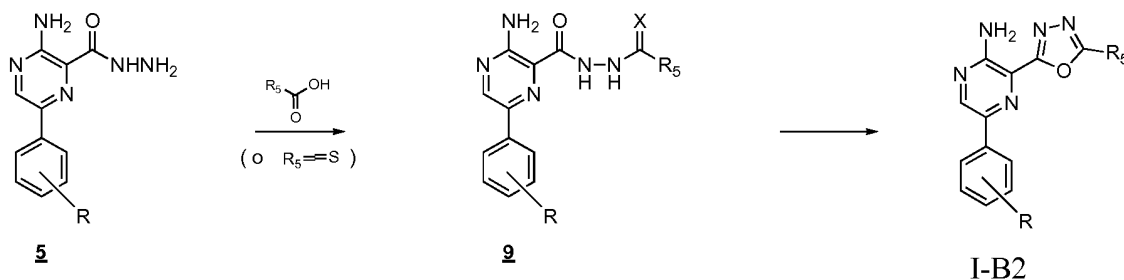
5 Esquema I-B1: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un 1,3,4-oxadiazol



en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

10 Pueden prepararse compuestos de la presente divulgación donde el Anillo A es un 1,3,4-oxadiazol de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-B1: el éster metílico **3** se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar el intermedio **8**. El ácido carboxílico en **8** después toma parte en una reacción de acoplamiento con una hidrazida (X=O) o tiohidrazida (X=S) para formar **9**. Por último, la acilhidrazida en el Esquema I-B1). La transformación del intermedio **8** en compuestos de fórmula **IB-1** también se ha realizado en un procedimiento en un solo paso usando reactivos que sirven para dos propósitos (acoplamiento y ciclodeshidratación).

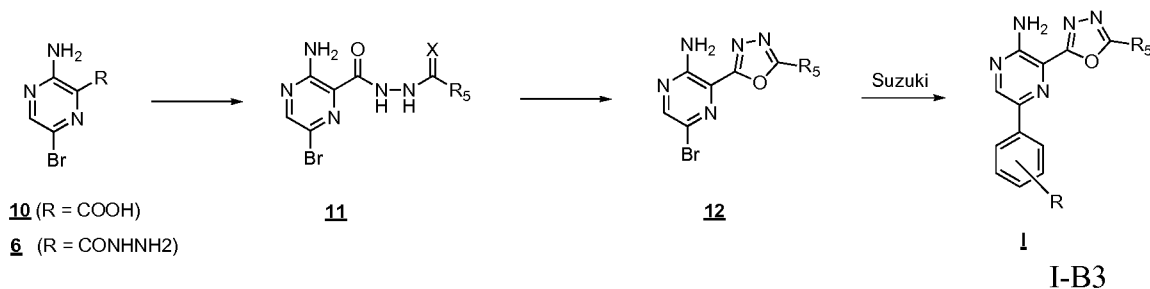
20 Esquema I-B2: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un 1,3,4-oxadiazol



en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

25 Como alternativa, pueden prepararse compuestos de la presente divulgación donde el Anillo A es un 1,3,4-oxadiazol de acuerdo con métodos similares al representado en el esquema I-B2, una variación de la secuencia de síntesis representada en el esquema I-B1. La hidrazida **5** toma parte en una reacción de acoplamiento con un grupo funcional ácido carboxílico para formar el intermedio **9** (X=O). Como en el Esquema I-B1 la acilhidrazida después experimenta una ciclodeshidratación para conducir a compuestos de fórmula **IB-2**. Cuando R5 es un resto unido al anillo de oxadiazol a través de un enlace C-N, entonces puede usarse un tioisocianato para generar el intermedio **9** (X=S); la tioacilhidrazida después experimenta una ciclodeshidratación para conducir a compuestos de fórmula **IB-2**.

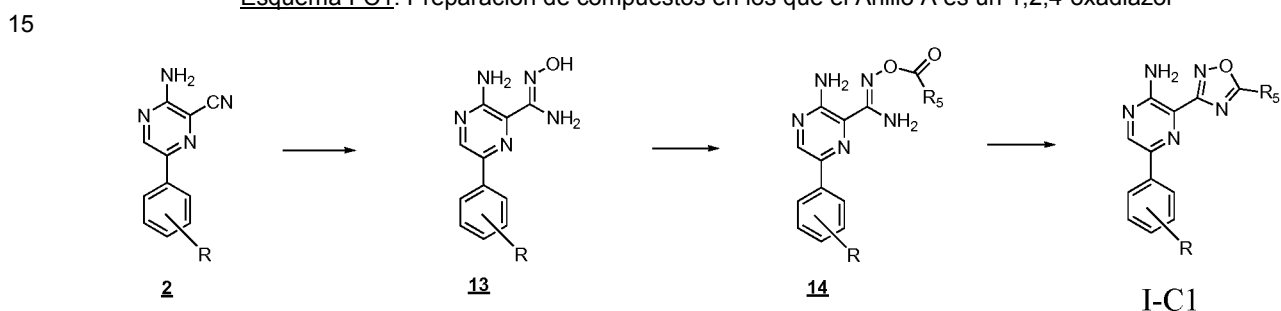
35 Esquema I-B3: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un 1,3,4-oxadiazol



en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de la presente divulgación donde el Anillo A es 1,3,4-oxadiazol de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-B3: el grupo funcional R en **10** o **6** (ácido e hidrazida respectivamente, ambos preparados a partir del éster metílico **3** a través de hidrólisis e hidrazinólisis respectivamente) toman parte en el acoplamiento con un compañero adecuado ($R_5CXNHNH_2$ cuando se parte de **10**; $R_5COOH/R_5=S$ cuando se parte de **6**) para formar el intermedio acilhidrazida **11**. La ciclodeshidratación posterior conduce al compuesto **12** donde se ha construido el anillo de 1,3,4-oxadiazol. La transformación del punto de partida **10** o **6** en el intermedio **12** también se ha realizado en un procedimiento en un solo paso usando reactivos que sirven para dos propósitos (acoplamiento y ciclodeshidratación). El mango de bromo en el oxadiazol **12** después se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar compuestos de fórmula **IB-3**. Cuando el grupo R en la Fórmula **IB-3** contiene un resto ácido carboxílico, éste puede transformarse adicionalmente (por ejemplo, en una amida) usando condiciones conocidas en la técnica.

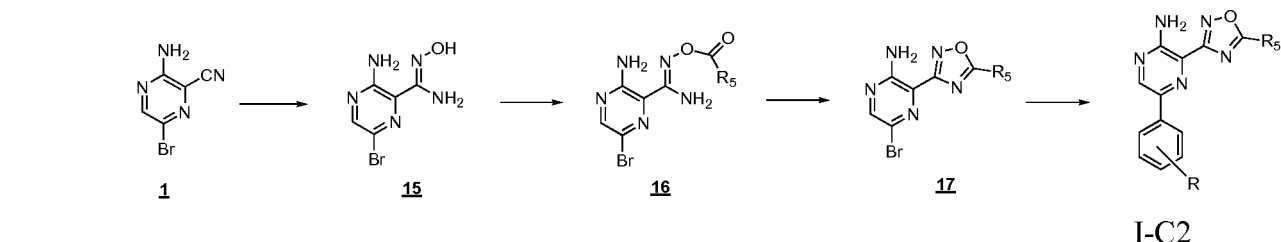
Esquema I-C1: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un 1,2,4-oxadiazol



en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

20 Pueden prepararse compuestos de la presente divulgación donde el Anillo A es un 1,2,4-oxadiazol de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-C1: el nitrilo **2** reacciona con hidroxilamina para proporcionar el intermedio **13**. El grupo hidroxilo en **13** reacciona con cloruros de ácido para conducir al intermedio **14** que experimenta ciclodeshidratación para proporcionar compuestos de fórmula **IC-1**.

Esquema I-C2: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un 1,2,4-oxadiazol

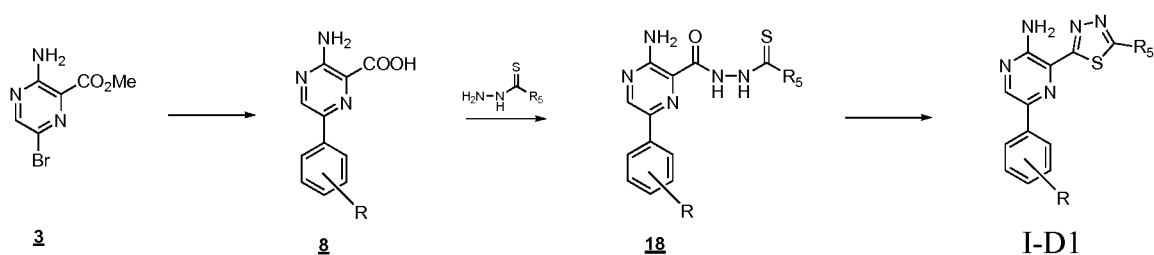


en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

30 Como alternativa, pueden prepararse compuestos de la presente divulgación donde el Anillo A es un 1,2,4-oxadiazol de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-C2: el nitrilo **1** disponible en el mercado reacciona con hidroxilamina para proporcionar el intermedio **15**. El grupo hidroxilo en **15** reacciona con cloruros de ácido para conducir al intermedio **16** que experimenta ciclodeshidratación para proporcionar el intermedio **17**. El mango de bromo en **17** después se usa para realizar una reacción de Suzuki con un compañero de acoplamiento de ácido borónico para proporcionar compuestos de fórmula **IC-2**. Cuando el grupo R en la Fórmula **IC-2** contiene un resto ácido carboxílico, puede transformarse adicionalmente (por ejemplo, en una amida) usando condiciones conocidas en la técnica.

Esquema I-D1: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un 1,3,4-tiadiazol

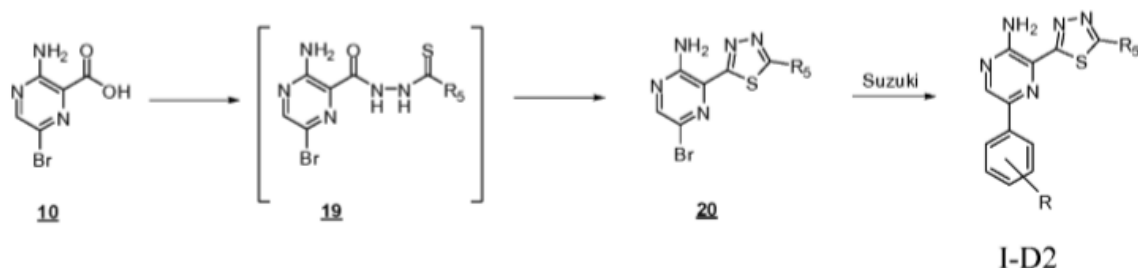
40



donde R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

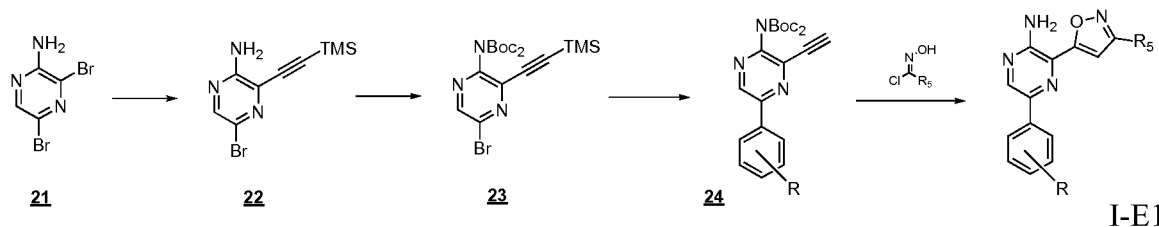
- 5 Los compuestos de la presente divulgación donde el Anillo A es un 1,3,4-tiadiazol pueden prepararse de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-D1: el éster metílico **3** se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar el intermedio **8**. El ácido carboxílico en **8** después toma parte en una reacción de acoplamiento con una tiohidrazida para formar **18**. Por último, la tioacilhidrazida en **18** sufre una ciclodeshidratación para conducir a compuestos de fórmula **I-D1**. La transformación del intermedio **8** en compuestos de Fórmula **I-D1** puede realizarse en un procedimiento en un solo paso usando reactivos que sirven para dos propósitos (acoplamiento y ciclodeshidratación)

Esquema I-D2: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un 1,3,4-tiadiazol



- 15 en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$
- 20 Como alternativa, pueden prepararse compuestos de la presente divulgación donde el Anillo A es 1,3,4-tiadiazol de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-D2: el grupo funcional ácido en **10** toma parte en el acoplamiento con un compañero adecuado ($R_5CSNHNH_2$) para formar el intermedio de tioacilhidrazida **19**. La ciclodeshidratación posterior conduce al compuesto **20** donde se ha construido el anillo de 1,3,4-tiadiazol. La transformación del punto de partida **10** en **20** se ha realizado en un procedimiento en un solo paso usando reactivos que sirven para dos propósitos (acoplamiento y ciclodeshidratación). El mango de bromo en el tiadiazol **20** se hace reaccionar después con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar compuestos de Fórmula **I-D2**. Cuando el grupo R en la Fórmula **I-D2** contiene un resto de ácido carboxílico, puede transformarse adicionalmente (por ejemplo en una amida) usando condiciones conocidas en la técnica.

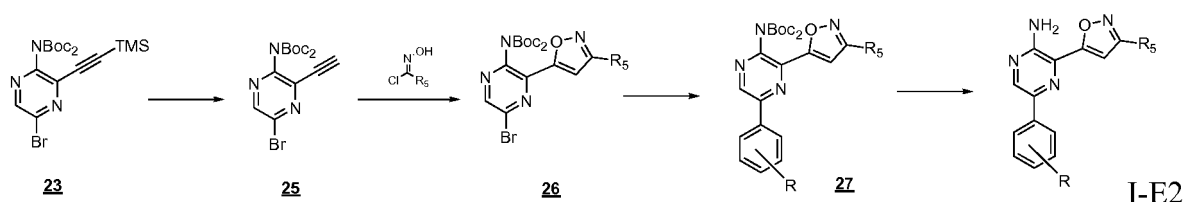
Esquema I-E1: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un isoxazol



en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

- 35 Los compuestos de la presente divulgación donde el Anillo A es un isoxazol pueden prepararse de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-E1: la 2-amino-3,5-dibromo pirazina **21** disponible en el mercado experimenta un acoplamiento de Sonogashira con TMS-acetileno para proporcionar el intermedio **22**, cuyo grupo amino puede protegerse completamente como la especie diBoc **23**. Un acoplamiento de Suzuki con el mango de bromo restante, con la desprotección simultánea con TMS proporciona el intermedio **24**. El alquino **24** por último reacciona en una ciclocondensación con cloruro de N-hidroxiarilo para proporcionar compuestos de Fórmula **I-E1**.

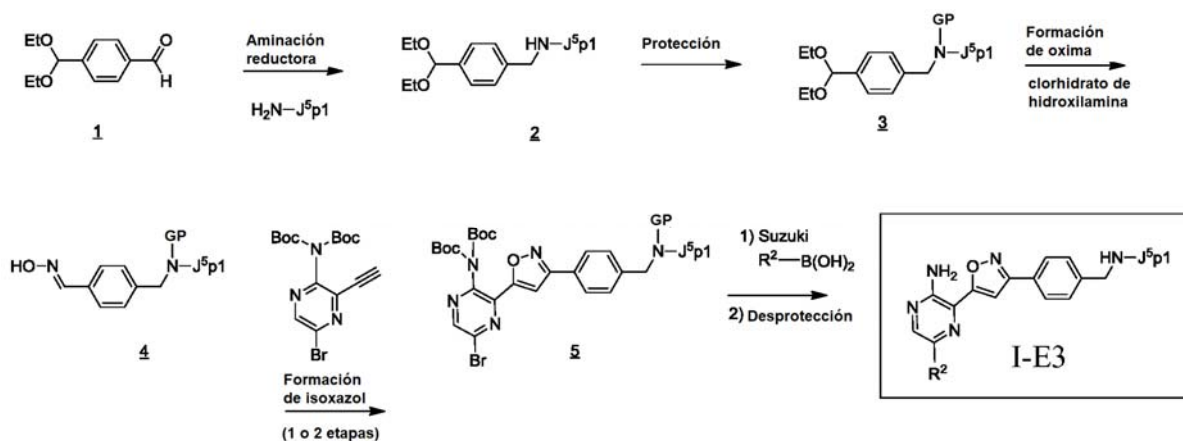
Esquema I-E2: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un isoxazol



5 en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de la presente divulgación donde el Anillo A es un isoxazol de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-E2: el intermedio protegido con TMS **23**, descrito en el Esquema I-E1 puede desprotegerse para revelar el compuesto de alquino **25**. El alquino **25** reacciona en una ciclocondensación con cloruro de N-hidroxiaróilo para proporcionar intermedio **26** donde se ha construido el anillo de isoxazol. El mango de bromo en el isoxazol **26** después se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar compuestos **27**. Una última desprotección de los grupos protectores de N en **27** puede revelar compuestos de Fórmula I. Cuando el grupo R en la Fórmula I-E2 contiene un resto de ácido carboxílico, puede transformarse adicionalmente (por ejemplo, en una amida) usando condiciones conocidas en la técnica.

15 Esquema I-E3: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un isoxazol



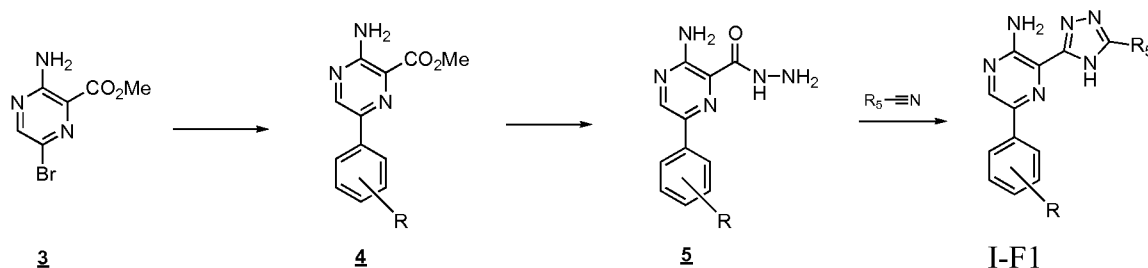
20 Pueden hacerse compuestos de fórmula **I-E3** de acuerdo con las etapas esbozadas en el Esquema I-E3. La aminación reductora entre el compuesto 1 y una amina (por ejemplo, J^5p1-NH_2), conduce al compuesto 2. Las condiciones para la aminación reductora incluyen, por ejemplo, la combinación del compuesto 1 con J^5p1-NH_2 en metanol para formar un intermedio de imina que se reduce con $NaBH_4$ para formar el compuesto 2. El compuesto 2 después puede protegerse con grupos protectores de nitrógeno conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto 2 puede combinarse con $(Boc)_2O$ y Et_3N en DCM para formar el compuesto 3 (en el que GP = Boc).

25 El compuesto 3 puede combinarse con clorhidrato de hidroxilamina en condiciones de formación de oxima adecuadas para formar el compuesto 4. Las condiciones de formación de oxima adecuadas incluyen ya sea un procedimiento de una sola etapa o un procedimiento de dos etapas. El procedimiento de una sola etapa comprende agitar 1 equivalente de compuesto 3 con un 1,1 equivalentes de $NH_2OH.HCl$ en una mezcla 10:1 v/v de THF/agua. El procedimiento de dos etapas comprende primero la desprotección del grupo cetal del compuesto 3 en un aldehído en condiciones de desprotección adecuadas y después la formación de una oxima en condiciones de formación de oxima en dos etapas adecuadas para formar el compuesto 4.

35 El compuesto 4 puede combinarse con la aminopirazina protegida con BOC mostrada en el Esquema I-E3 en condiciones de formación de isoxazol adecuadas para formar el compuesto 5. El compuesto 4 se transforma y toma parte en una cicloadición [3+2] para formar el isoxazol 5. Esta transformación puede realizarse en un solo recipiente, sino que requiere dos etapas distintas. La primera etapa es una oxidación del grupo funcional oxima en una nitrona o un intermedio similar con el mismo grado de oxidación, por ejemplo, una clorooxima. Esta especie reactiva después reacciona con un alquino en una cicloadición [3+2] para formar el aducto isoxazol.

40 Por último, el compuesto 5 experimenta una reacción de acoplamiento con ayuda de metal para formar el compuesto 6. Por ejemplo, el compuesto 5 puede combinarse con un ácido borónico en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki para formar el compuesto de fórmula 6.

Esquema I-F1: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un 1,2,4-triazol



5

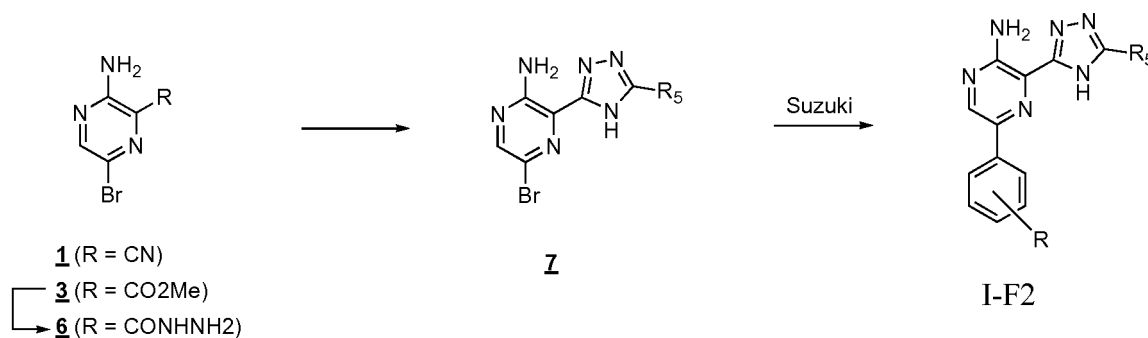
en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de la presente divulgación donde el Anillo a es un 1,2,4-triazol de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-F1 partiendo del éster de metilo **3**. El éster **3** se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar el intermedio **4**. Cuando el grupo R contiene un resto ácido carboxílico, puede transformarse adicionalmente en esta etapa (por ejemplo, en una amida) usando condiciones conocidas en la técnica. El grupo éster de metilo en **4** después se transforma en una hidrazida por reacción con hidrazina para proporcionar **5**. Por último, el grupo hidrazida en **5** toma parte en una reacción de acoplamiento con un nitrilo y posteriormente experimenta una ciclodeshidratación para conducir a los compuestos de Fórmula **I-F1**.

10

15

Esquema I-F2: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un 1,2,4-triazol



20

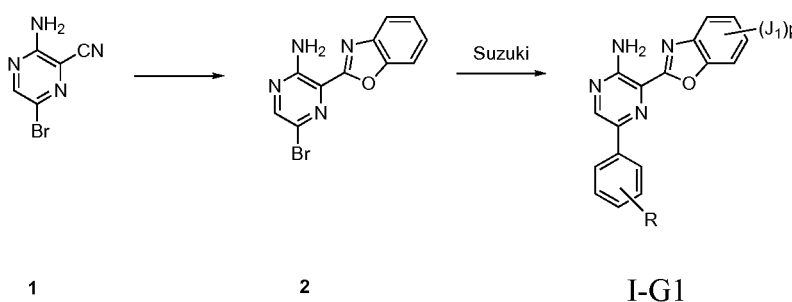
en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de la presente divulgación donde el Anillo A es un 1,2,4-triazol de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-F2: el grupo funcional R en **1** o **3** (nitrilo y éster de metilo, respectivamente) toman parte en el acoplamiento (después de la transformación apropiada de **3** en hidrazida **6**) con un compañero de acoplamiento adecuado ($R_5CONHNH_2$ cuando se parte de **1**; R_5CN si se usa **6**). La ciclodeshidratación posterior conduce al intermedio **7** donde se ha construido el anillo de 1,2,4-triazol. El mango de bromo en el triazol **7** después se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar compuestos de fórmula **I-F2**. Cuando el grupo R en la Fórmula **I-F2** contiene un resto de ácido carboxílico, puede transformarse adicionalmente (por ejemplo, en una amida) usando condiciones conocidas en la técnica.

25

30

Esquema I-G1: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un benzoxazol

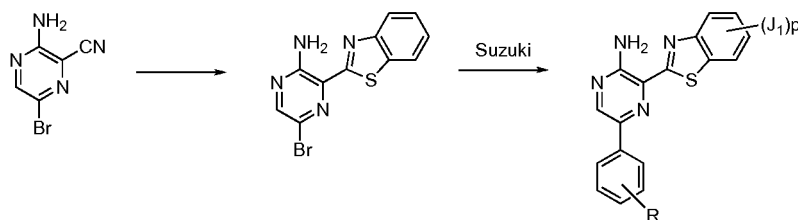


35

en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

5 Pueden prepararse compuestos de benzoxazol de Fórmula VI de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-G1: se hace reaccionar nitrilo **1** disponible en el mercado con un amino fenol para proporcionar el benzoxazol que después se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar compuestos de Fórmula **I-G1**.

Esquema I-H1: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un benzotiazol



1

2

I-H1

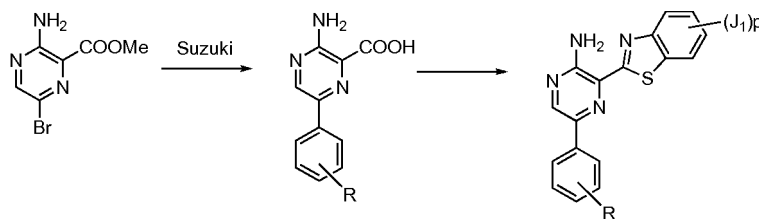
10

en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

15

Pueden prepararse compuestos de benzotiazol de Fórmula VI de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-H1: se hace reaccionar nitrilo **1** disponible en el mercado con un aminobencenotiol para proporcionar el benzotiazol que después se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar compuestos de Fórmula **I-H1**.

Esquema I-H2: Preparación de compuestos en los que el benzotiazol



3

8

I-H2

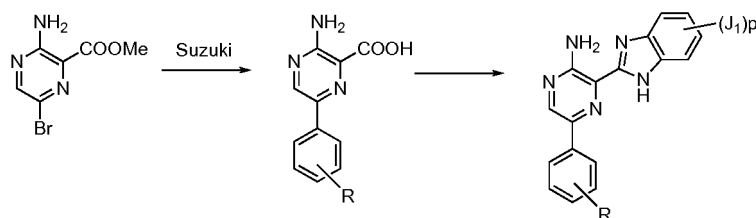
20

en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

25

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de benzotiazol de Fórmula VI de acuerdo con el Esquema I-H2; se hace reaccionar éster metílico **3** con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar el intermedio **8**. La ciclación del intermedio **8** con un amino bencenotiol conducirá a compuestos de Fórmula **I-H2**.

Esquema I-I1: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un imidazol



3

8

I-I1

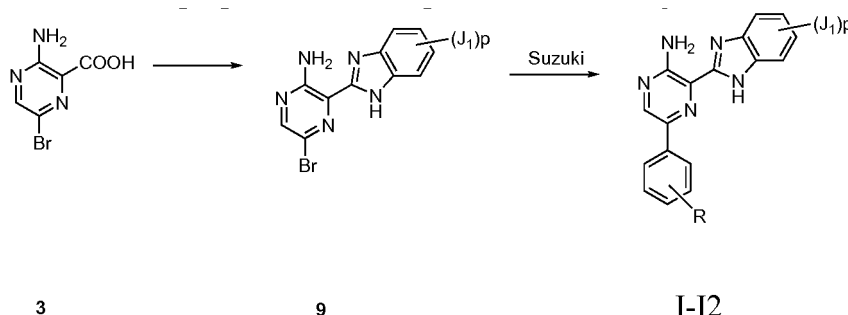
30

en el que R es $-(L-NR^1R^2)_p$ o $-(J_2)_q$

35

Pueden prepararse compuestos de bencimidazol de Fórmula I de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-I1: se hace reaccionar éster metílico **3** con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar el intermedio **8**. La ciclación del intermedio **8** con una benceno 1,2-diamina conducirá a compuestos de Fórmula **I-I1**.

Esquema I-12: Preparación de compuestos en los que el Anillo A es un imidazol



5 en el que R es $-(L-NR^1R^2)_P$ o $-(J_2)_q$

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de bencimidazol de Fórmula I de acuerdo con métodos similares al representado en el Esquema I-12: la reacción del grupo funcional ácido de **3** se hace reaccionar con una benceno 1,2-diamina para proporcionar el intermedio de benzimidazol **9**. El intermedio **9** después se hace reaccionar con un ácido borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar compuestos de Fórmula **I-12**.

Ejemplo 2: Ensayo de inhibición de ATR celular:

15 Pueden seleccionarse compuestos por su capacidad para inhibir la ATR intracelular usando un ensayo de microscopía de inmunofluorescencia para detectar la fosforilación del sustrato de ATR histona H2AX en células tratadas con hidroxiiurea. Se cultivan en placas células HT29 a 14.000 células por pocillo en placas de formación de imágenes de 96 pocillos de color negro (BD 353219) en medio de McCoy 5A (Sigma M8403), complementado con suero bovino fetal al 10 % (JRH Biosciences 12003), solución de penicilina/estreptomicina diluida 1:100 (Sigma P7539) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513) y se dejan adherir durante la noche a 37 °C en CO₂ al 5 %. Los compuestos después se añaden al medio celular a partir de una concentración final de 2.5 μM en diluciones en serie con factó de dilución 3 y las células se incuban a 37 °C en CO₂ al 5 %. Después de 15 minutos, se añade hidroxiiurea (Sigma H8627) a una concentración final de 2 mM.

25 Después de 45 minutos de tratamiento con hidroxiiurea, las células se lavan en PBS, se fijan durante 10 min en formaldehído al 4 % diluido en PBS (Polysciences Inc 18814), se lavan en Tween-20 al 0,2 % en PBS (tampón de lavado) y se permeabilizan durante 10 minutos en Triton X-100 al 0,5 % en PBS, todo a temperatura ambiente. Después, las células se lavan una vez en tampón de lavado y se bloquean durante 30 minutos a temperatura ambiente en suero de cabra al 10 % (Sigma G9023) diluido en tampón de lavado (tampón de bloqueo). Para detectar niveles de fosforilación de H2AX, las células después se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente en anticuerpo primario (anticuerpo monoclonal de ratón anti-Ser139 de la histona H2AX fosforilada; Upstate 05-636) diluido 1:250 en tampón de bloqueo. Después, las células se lavan cinco veces en tampón de lavado antes de la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente en oscuridad en una mezcla de anticuerpo secundario (anticuerpo conjugado con Alexa Fluor 488 anti-ratón de cabra; Invitrogen A11029) y tinción de Hoechst (Invitrogen H3570); diluidos 1:500 y 1:5000, respectivamente, en tampón de lavado. Después, las células se lavan cinco veces en tampón de lavado y, por último, se añaden 100 ul de PBS a cada pocillo antes de la formación de imágenes.

Las células se someten a formación de imágenes para determinar la intensidad de Alexa Fluor 488 y Hoechst usando el BD Pathway 855 Bioimager y el software Attovision (BD Biosciences, Versión 1.6/855) para cuantificar la Ser139 de H2AX fosforilada y la tinción de ADN, respectivamente. Después se calcula el porcentaje de núcleos positivos para H2AX fosforilada en un montaje de 9 imágenes de 20 aumentos para cada pocillo usando el software BD Image Data Explorer (BD Biosciences Versión 2.2.15). Los núcleos positivos para H2AX fosforilada se definen como regiones positivas para Hoechst de interés que contienen intensidad de Alexa Fluor 488 a 1,75 veces la intensidad de Alexa Fluor 488 promedio en células no tratadas con hidroxiiurea. El porcentaje de núcleos positivos para H2AX por último se representa frente a la concentración para cada compuesto y se determinan las CI50 para la inhibición de ATR intracelular usando el software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden someterse a ensayo de acuerdo con otros métodos conocidos en la técnica (véase Sarkaria et al., "Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine: Cancer Research 59: 4375-5382 (1999); Hickson et al., "Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the AtaxiaTelangiectasia Mutated Kinase ATM" Cancer Research 64: 9152-9159 (2004); Kim et al., "Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members" The Journal of Biological Chemistry, 274(53): 37538-37543 (1999); y Chiang et al., "Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family" Methods Mol. Biol. 281:125-41 (2004)).

Ejemplo 3: Ensayo de inhibición de ATR

Pueden seleccionarse compuestos por su capacidad para inhibir la cinasa ATR usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Se realizan ensayos en una mezcla de Tris 50 mM/HCl (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato son [γ -³³P]ATP 10 μ M (ATP/mmol de ATP 33P 3 mCi, Perkin Elmer) y péptido diana 800 μ M (ASEL-PASQPQPFSAKKK).

Se realizan ensayos a 25 °C en presencia ATR de longitud completa 5 nM. Se prepara una solución tampón madre de ensayo que contiene todos los reactivos enumerados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se colocan 13,5 μ l de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguidos de la adición de 2 μ l de solución madre DMSO que contenían diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente partiendo de una concentración final de 15 μ M con diluciones en serie con factor de dilución 3) por duplicado (concentración de DMSO final del 7 %). La placa se preincuba durante 10 minutos a 25 °C y la reacción se inicia mediante la adición de 15 μ l de [γ -³³P]ATP (concentración final 10 μ M).

La reacción se detiene después de 24 horas mediante la adición de 30 μ l de ácido fosfórico 0,1 M que contiene ATP 2 mM. Una placa de 96 pocillos de filtro de fosfocelulosa multipantalla (Millipore, n.º de catálogo MAPHN0B50) se pretrata con 100 μ l de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 45 μ l de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lava 5 veces con 200 μ l de ácido fosfórico 0,2 M. Después del secado, se añaden 100 μ l del cóctel de centelleo líquido Optiphase 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento de centelleo (contador de centelleo líquido 1450 Microbeta, Wallac).

Después de retirar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos, se calculan los datos de Ki(ap) a partir del análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad iniciales usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

Ejemplo 4: Ensayo de sensibilización al cisplatino

Pueden seleccionarse compuestos por su capacidad para sensibilizar células de cáncer colorrectal HCT116 al cisplatino usando un ensayo de viabilidad celular de 96 horas (MTS). Se cultivan en placa células HCT116, que poseen un defecto en la señalización de ATM al cisplatino (véase, Kim et al.; *Oncogene* 21: 3864 (2002); véase también, Takemura et al.; *JBC* 281: 30814 (2006)) a 470 células por pocillo en placas de 96 pocillos de poliestireno (Costar 3596) en 150 μ l de medio de McCoy 5A (Sigma M8403), complementado con suero bovino fetal al 10 % (JRH Biosciences 12003), solución de penicilina/estreptomicina diluida 1:100 (Sigma P7539) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513) y se dejan adherir durante la noche a 37 °C en CO₂ al 5 %. Los compuestos y el cisplatino después se añaden simultáneamente al medio celular en diluciones seriadas con factor de dilución 2 a partir de una concentración final superior de 10 μ M como una matriz completa de concentraciones en un volumen final de células de 200 μ l y las células después se incuban a 37 °C en CO₂ al 5 %. Después de 96 horas, se añaden 40 μ l de reactivo MTS (Promega G358a) a cada pocillo y las células se incuban durante 1 hora a 37 °C en CO₂ al 5 %. Por último, se mide la absorbancia a 490 nm usando un lector SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices) y puede notificarse la concentración de compuesto requerida para reducir la CI50 de cisplatino solo al menos 3 veces (para 1 decimal).

Ejemplo 5: Actividad del agente único HCT116

Pueden seleccionarse compuestos por su actividad de agente único contra células de cáncer colorrectal HCT116 utilizando un ensayo de viabilidad celular 96 horas (MTS). Se siembran en placa HCT116 a 470 células por pocillo en placas de 96 pocillos de poliestireno (Costar 3596) en 150 μ l de medio de McCoy 5A (Sigma M8403), complementado con suero bovino fetal al 10 % (JRH Biosciences 12003), solución de penicilina/estreptomicina diluida 1:100 (Sigma P7539) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513) y se dejan adherir durante la noche a 37 °C en CO₂ al 5 %. Después se añaden los compuestos a los medios celulares en diluciones en serie con factor de dilución 2 a partir de una concentración final superior de 10 μ M como una matriz completa de concentraciones en un volumen final de células de 200 μ l, y las células después se incuban a 37 °C en CO₂ al 5 %. Después de 96 horas, se añaden 40 μ l de reactivo MTS (Promega G358a) a cada pocillo y las células se incuban durante 1 hora a 37 °C en CO₂ al 5 %. Por último, se mide la absorbancia a 490 nm usando un lector SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices) y pueden calcularse valores de CI50.

Ejemplo 6: Farmacocinética

Se analizan parámetros farmacocinéticos no compartimentales usando Watson Bioanalytical LIMS (Versión 7.4; Thermo Fisher Scientific) a partir de muestras ya sea de sangre o plasma. Los siguientes parámetros se estiman después de la dosificación intravenosa (IV); semivida de eliminación terminal ($T_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$, donde λ_z es la constante de velocidad de primer orden asociada a la porción terminal (log-lineal) de la curva.

El área bajo la curva ($ABC_{\text{última}} = \text{área bajo la curva desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible}$). El área bajo la curva extrapola hasta el infinito ($ABC_{0-\infty} = ABC_{\text{última}} + C_{\text{última}}/\lambda_z$). El

aclareamiento (CI; $CI = Dosis_{IV}/ABC_{0-\infty}$). El área bajo la curva del primer momento ($ABCM_{última} = \text{área bajo el tiempo de tiempos de concentración frente a la curva de tiempo desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible}$). El área bajo la curva del primer momento extrapola hasta el infinito ($ABCM_{0-\infty} = ABCM_{última} + C_{última}Xt/\lambda + C_{última}/\lambda^2$). El tiempo medio de residencia ($TMR = ABCM_{0-\infty}/ABC_{0-\infty}$) y el volumen de distribución en estado estacionario ($V_{d\infty} = TMR \times CI$).

El aclareamiento y el volumen de distribución también pueden obtenerse usando métodos conocidos para un experto en la materia (véase, por ejemplo, *Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists*, Younggil Kwon, págs. 18-28 (enfoque no compartimental)).

Ejemplo 7: Ensayo de supervivencia de células clonogénicas

Pueden someterse a ensayo compuestos en un ensayo de supervivencia de células clonogénicas en condiciones conocidas para un experto en la materia para evaluar la eficacia de diversas terapias de combinación en células cancerosas.

Se sometieron a ensayo los inhibidores de ATR VE-821 (compuesto de referencia) y VE-822 en un ensayo de supervivencia de células clonogénicas con irradiación (radiación ionizante) sola y también en combinación con ABT-888, un inhibidor potente de PARP1 y PARP2. Se evaluó la supervivencia clonogénica de células cancerosas de las estirpes celulares de cáncer RKO y MDA-MB-231 y los resultados se muestran en las Figuras 1, 2 y 3.

Ejemplo 8: Efectos sinérgicos selectivos para el cáncer de VE-822 con Rucaparib

Figura 4. Se trataron células de cáncer de pulmón no microcítico H23 (a), osteosarcoma U2OS (b), cáncer colorrectal HCT116 (c), cáncer de mama MCF7 (d), melanoma HT144 (e), cáncer colorrectal HT29 (f) y cáncer de páncreas PSN1 (g) por triplicado con las concentraciones indicadas de VE-822 y Rucaparib durante 96 h, la densidad de células se midió mediante ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) y la sinergia se analizó en el intervalo de confianza del 95 % con el software MacSynergy II. Se observó un intervalo de sinergia de fuerte (a) a insignificante (g). Las representaciones de sinergia pueden analizarse usando métodos descritos en Reaper et al., "Selective Killing of ATMor p53-deficient cancer cells through inhibition of ATR", *Nat. Chem. Bio.* 2011, 13 de abril; 9 (7): 428-430. Los datos demuestran que VE-822 sinergiza con el inhibidor de PARP Rucaparib en muchas (pero no todas) las estirpes celulares de cáncer in vitro.

Ejemplo 9: Efectos sinérgicos de VE-822 con Rucaparib en células cancerosas y no cancerosas

Figura 5. Se trataron células de cáncer de pulmón no microcítico H23 (a) y de pulmón normal HFL1 (b) por triplicado con las concentraciones indicadas de VE-822 y Rucaparib durante 96 h, la densidad de células se midió mediante ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) y la sinergia se analizó en el intervalo de confianza del 95 % con el software MacSynergy II. Las representaciones de sinergia pueden analizarse usando métodos descritos en Reaper et al., "Selective Killing of ATMor p53-deficient cancer cells through inhibition of ATR", *Nat. Chem. Bio.* 2011, 13 de abril; 9 (7): 428-430. Los datos demuestran que VE-822 sinergiza con el inhibidor de PARP Rucaparib en células cancerosas, pero no en células normales in vitro.

Ejemplo 10: Efectos sinérgicos de VE-822 con Rucaparib y radiación ionizante

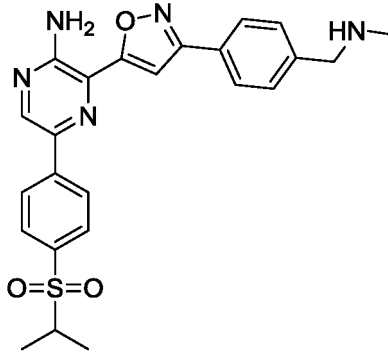
Figura 6a. Se trataron células de cáncer de pulmón no microcítico H23 (a) y de pulmón normal HFL1 (b) por triplicado con las concentraciones indicadas de VE-822 y Rucaparib junto con 2 gray (Gy) de RI, la densidad celular se midió después de 96 h mediante ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) y la sinergia se analizó en el intervalo de confianza del 95 % con el software MacSynergy II modificado para estudios de triple combinación (Nguyen et al., *PLOS One* 5: 9332). Las representaciones de sinergia pueden analizarse usando métodos descritos en Reaper et al., "Selective Killing of ATMor p53-deficient cancer cells through inhibition of ATR", *Nat. Chem. Bio.* 2011, 13 de abril; 9 (7): 428-430. Los datos demuestran los efectos sinérgicos selectivos para el cáncer para la combinación de VE-822, el inhibidor de PARP Rucaparib y radiación ionizante (RI).

Ejemplo 11: Efectos sinérgicos de VE-822 con Rucaparib y cisplatino

Figura 6b. Se trataron células de cáncer de pulmón no microcítico H23 (a) y de pulmón normal HFL1 (b) por triplicado con las concentraciones indicadas de VE-822 y Rucaparib junto con cisplatino 80 nM, la densidad celular se midió después de 96 h mediante ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) y la sinergia se analizó en el intervalo de confianza del 95 % con el software MacSynergy II modificado para estudios de triple combinación (Nguyen et al., *PLOS One* 5: 9332). Las representaciones de sinergia pueden analizarse usando métodos descritos en Reaper et al., "Selective Killing of ATMor p53-deficient cancer cells through inhibition of ATR", *Nat. Chem. Bio.* 2011, 13 de abril; 9 (7): 428-430. Los datos demuestran los efectos sinérgicos selectivos para el cáncer para la combinación de VE-822, el inhibidor de PARP Rucaparib y cisplatino.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



5

VE-822

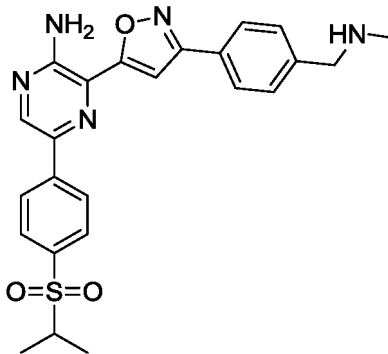
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 en combinación con un agente terapéutico adicional, en el que dicho agente terapéutico adicional inhibe una
 proteína de reparación por escisión de bases; y en el que la proteína de reparación por escisión de bases es PARP1
 o PARP2;
 para su uso en

10

- a) la promoción de la muerte celular en una célula cancerosa en un paciente; o
- b) la sensibilización de las células a agentes nocivos para el ADN en un paciente.

15

2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

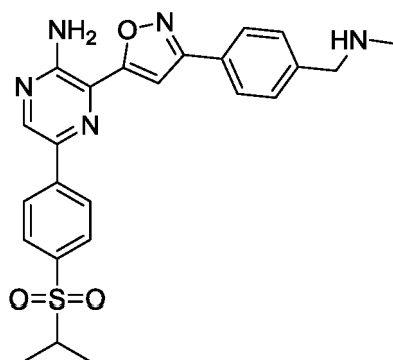


VE-822

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 en combinación con un agente terapéutico adicional, en el que dicho agente terapéutico adicional inhibe una
 proteína de reparación por escisión de bases; y en el que la proteína de reparación por escisión de bases es PARP1
 o PARP2;
 para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente.

25

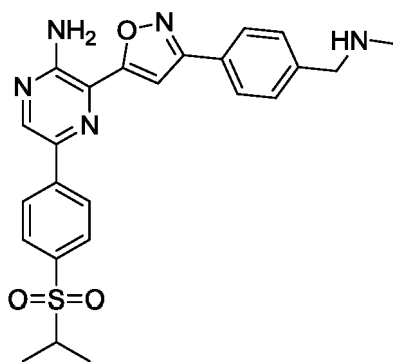
3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es



VE-822.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de

5



VE-822.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que:

10

a) dicha célula es una célula cancerosa que tiene un defecto en la cascada de señalización de ATM o dicha célula cancerosa o cáncer tiene un defecto en la cascada de señalización de ATM; por ejemplo, en la que dicho defecto es la expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP y SMC1; o

15

b) en el que dicha célula es una célula cancerosa que expresa un oncogén nocivo para el ADN, o dicha célula cancerosa o cáncer expresa un oncogén nocivo para el ADN; por ejemplo,

en el que dichas células cancerosas, cáncer o célula tiene una expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, ciclina E, ciclina A y Rb.

20

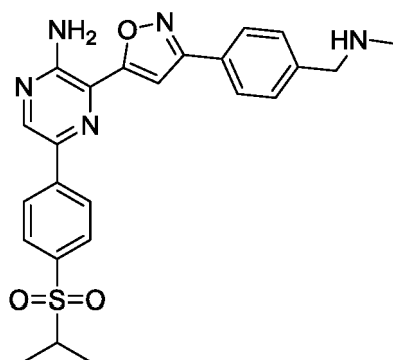
6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho cáncer, célula cancerosa o célula tiene un defecto en una proteína de reparación por escisión de bases; y, opcionalmente, en el que la proteína de reparación por escisión de bases es PARP1 o PARP2.

25

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho agente terapéutico adicional es Olaparib (también conocido como AZD2281 o KU-0059436), Iniparib (también conocido como BSI-201 o SAR240550), Veliparib (también conocido como ABT-888), Rucaparib (también conocido como PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 o AZD2461.

30

8. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

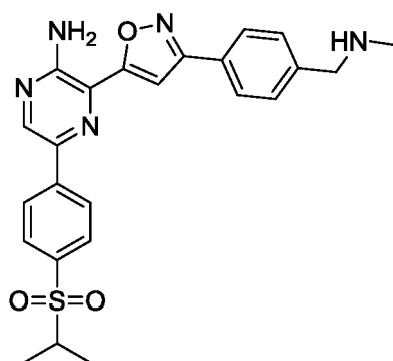


VE-822

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 en combinación con un agente terapéutico adicional, en el que dicho agente terapéutico adicional inhibe una
 proteína de reparación por escisión de bases; y en el que la proteína de reparación por escisión de bases es PARP1
 o PARP2; para su uso

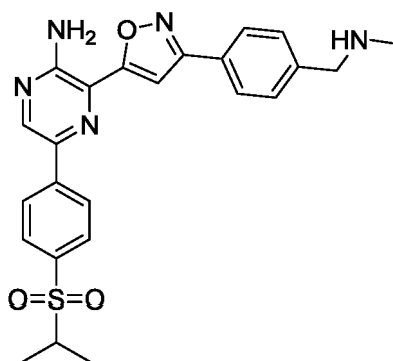
10 a) como radiosensibilizador o quimiosensibilizador en un paciente; o
 b) en el tratamiento de un paciente que tiene cáncer con un defecto de la respuesta al daño del ADN (RDA); por
 ejemplo, en el que dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1,
 MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP o SMC1.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto es



VE-822.

15 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto es una sal
 farmacéuticamente aceptable de



VE-822.

20 11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de
 las reivindicaciones 8-10, en el que dicho cáncer, célula cancerosa o célula tiene un defecto en una proteína de
 25 reparación por escisión de bases; opcionalmente en el que la proteína de reparación por escisión de bases es
 PARP1 o PARP2.

12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en el que dicho agente terapéutico adicional es Olaparib (también conocido como AZD2281 o KU-0059436), Iniparib (también conocido como BSI-201 o SAR240550), Veliparib (también conocido como ABT-888), Rucaparib (también conocido como PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 o AZD2461.

13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula seleccionada entre el grupo que consiste en célula de cáncer oral, célula de cáncer cardiaco, célula de cáncer de pulmón, célula de cáncer gastrointestinal, célula de cáncer de las vías genitourinarias, células de cáncer de hígado, célula de cáncer de hueso, célula de cáncer del sistema nervioso, célula de cáncer ginecológico, célula de cáncer de piel, célula de cáncer de la glándula tiroides y célula de cáncer de las glándulas suprarrenales; por ejemplo,

en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer oral seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de cavidad bucal, cáncer de labio, cáncer de lengua, cáncer de boca y cáncer de faringe;

en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer cardiaco seleccionado entre el grupo que consiste en: sarcomas (angiosarcomas, fibrosarcomas, rhabdomyosarcomas, liposarcomas), mixomas, rhabdomyomas, fibromas, lipomas y teratomas;

en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer de pulmón seleccionado entre el grupo que consiste en: carcinomas broncogénicos (células escamosas, carcinoma epidermoide, carcinoma de células pequeñas no diferenciadas, carcinoma de células grandes no diferenciadas, adenocarcinomas), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma cromotomato y mesotelioma;

en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer de un cáncer gastrointestinal seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de esófago (carcinoma de células escamosas, de laringe, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), cáncer de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), cáncer de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoideos, vipoma), cáncer de intestino delgado o intestinal delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoideos, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), cáncer de intestino grueso o intestinal grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma), cáncer de colon, cáncer de colon-recto, cáncer colorrectal y cáncer de recto;

en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer de las vías genitourinarias seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma), cáncer de vejiga, cáncer de uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), cáncer de próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y cáncer de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer de hígado seleccionado entre el grupo que consiste en: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma y cáncer de las vías biliares;

en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer de hueso seleccionado entre el grupo que consiste en: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;

en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer del sistema nervioso seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), cáncer de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cáncer de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), cáncer de la médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma;

en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer ginecológico seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de útero (carcinoma endometrial), cáncer de cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia pretumoral de cuello uterino), cáncer de ovario (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), cáncer de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), cáncer de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario), cáncer de trompas de Falopio (carcinoma) y cáncer de mama, en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer de piel seleccionado entre el grupo que consiste en: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, nevus displásicos lunares, lipoma, angioma y dermatofibroma;

en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer de la glándula tiroides seleccionado entre el grupo que consiste en: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides; carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B, cáncer medular de tiroides familiar, feocromocitoma y paraganglioma;

y

en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer de las glándulas suprarrenales y, opcionalmente, dicho cáncer de las glándulas suprarrenales es un neuroblastoma; por ejemplo, en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de cáncer de pulmón o cáncer de páncreas; en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer de

estómago o cáncer de cerebro; o en el que dicha célula o célula cancerosa es una célula de un cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, cáncer de las vías biliares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular o cáncer de ovario.

5
 14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en el que dicho cáncer es un tumor sólido seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer oral, cáncer cardiaco, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer de las vías genitourinarias, cáncer de hígado, cáncer de hueso, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico, cáncer de piel, cáncer de la glándula tiroides o cáncer de la glándula suprarrenal; por ejemplo,
 10 en el que dicho cáncer es un cáncer oral seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de la cavidad bucal, cáncer de labio, cáncer de lengua, cáncer de boca y cáncer de faringe;
 en el que dicho cáncer es un cáncer cardiaco seleccionado entre el grupo que consiste en: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma;
 15 en el que dicho cáncer es un cáncer de pulmón seleccionado entre el grupo que consiste en: carcinoma broncogénico (de células escamosas o epidermoide, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso y mesotelioma;
 en el que dicho cáncer es un cáncer gastrointestinal seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de esófago (carcinoma de células escamosas, de laringe, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), cáncer de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), cáncer de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), cáncer de intestino delgado o intestinal delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), cáncer de intestino grueso o intestinal grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomyoma), cáncer de colon, cáncer de colon-recto, cáncer colorrectal; y cáncer de recto; en el que dicho cáncer es
 20 un cáncer de las vías genitourinarias seleccionado entre el grupo que consiste en:
 cáncer de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma), cáncer de vejiga y cáncer de uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), cáncer de próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y cáncer de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma);
 en el que dicho cáncer es un cáncer de hígado seleccionado entre el grupo que consiste en: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma y cáncer de las vías biliares;
 35 en el que dicho cáncer es un cáncer de hueso seleccionado entre el grupo que consiste en: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; en el que dicho cáncer es un cáncer del sistema nervioso seleccionado entre el grupo que
 40 consiste en: cáncer de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), cáncer de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cáncer de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), cáncer de médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma;
 en el que dicho cáncer es un cáncer ginecológico seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de útero (carcinoma endometrial), cáncer de cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia pretumoral de cuello uterino), cáncer de ovario (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), cáncer de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), cáncer de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario), tubos de cáncer de Falopio (carcinoma) y cáncer de
 50 mama,
 en el que dicho cáncer es un cáncer de piel seleccionado entre el grupo que consiste en: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, nevus displásicos lunares, lipoma, angioma y dermatofibroma;
 55 en el que dicho cáncer es un cáncer de la glándula tiroides seleccionado entre el grupo que consiste en: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B, cáncer medular de tiroides familiar, feocromocitoma y paraganglioma; y
 en el que dicho cáncer de las glándulas suprarrenales es neuroblastoma;
 60 por ejemplo, en el que dicho cáncer es un cáncer del pulmón o del páncreas; en el que dicho cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer de estómago o cáncer de cerebro; o en el que dicho cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, cáncer de las vías biliares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular o cáncer de ovario.

65

15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que dicho cáncer es un tumor sólido seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer oral, cáncer cardiaco, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer de las vías genitourinarias, cáncer de hígado, cáncer de hueso, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico, 5 cáncer de piel, cáncer de la glándula tiroides o cáncer de la glándula suprarrenal; por ejemplo, en el que dicho cáncer es un cáncer oral seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de la cavidad bucal, cáncer de labio, cáncer de lengua, cáncer de boca y cáncer de faringe; en el que dicho cáncer es un cáncer cardiaco seleccionado entre el grupo que consiste en: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; 10 en el que dicho cáncer es un cáncer de pulmón seleccionado entre el grupo que consiste en: carcinoma broncogénico (de células escamosas o epidermoide, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso y mesotelioma; en el que dicho cáncer es un cáncer gastrointestinal seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de esófago 15 (carcinoma de células escamosas, de laringe, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), cáncer de estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), cáncer de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), cáncer de intestino delgado o intestinal delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), cáncer de intestino grueso o intestinal grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma), cáncer de colon, cáncer de colon-recto, cáncer colorrectal; y cáncer de recto; en el que dicho cáncer es un cáncer de las vías genitourinarias seleccionado entre el grupo que consiste en: 20 cáncer de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma), cáncer de vejiga y cáncer de uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), cáncer de próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y cáncer de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); 25 en el que dicho cáncer es un cáncer de hígado seleccionado entre el grupo que consiste en: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma y cáncer de las vías biliares; 30 en el que dicho cáncer es un cáncer de hueso seleccionado entre el grupo que consiste en: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; en el que dicho cáncer es un cáncer del sistema nervioso seleccionado entre el grupo que 35 consiste en: cáncer de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), cáncer de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cáncer de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), cáncer de médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma; en el que dicho cáncer es un cáncer ginecológico seleccionado entre el grupo que consiste en: cáncer de útero 40 (carcinoma endometrial), cáncer de cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia pretumoral de cuello uterino), cáncer de ovario (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), cáncer de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), cáncer de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), tubos de cáncer de Falopio (carcinoma) y cáncer de 45 mama, en el que dicho cáncer es un cáncer de piel seleccionado entre el grupo que consiste en: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, nevus displásicos lunares, lipoma, angioma y dermatofibroma; 50 en el que dicho cáncer es un cáncer de la glándula tiroides seleccionado entre el grupo que consiste en: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B, cáncer medular de tiroides familiar, feocromocitoma y paraganglioma; y en el que dicho cáncer de las glándulas suprarrenales es neuroblastoma; 55 por ejemplo, en el que dicho cáncer es un cáncer del pulmón o del páncreas; en el que dicho cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer de estómago o cáncer de cerebro; o en el que dicho cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, cáncer de las vías biliares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de 60 mama, carcinoma hepatocelular o cáncer de ovario.
16. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en combinación con un agente nocivo para el ADN; en el que dicho agente nocivo para el ADN es apropiado para la enfermedad que se trata; y dicho agente nocivo para el ADN es junto con dicho compuesto una forma de dosificación individual o por separado de dicho compuesto como parte de una forma de dosificación múltiple; por ejemplo, en el que dicho agente nocivo para el ADN es la quimioterapia o el tratamiento por radiación; opcionalmente, en el que dicho agente nocivo para el ADN es la radiación ionizante, neocarzinostatina 65

radiomimética, un agente platinante, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, un antimetabolito, un agente alquilante, un sulfonato de alquilo o un antibiótico; por ejemplo, en el que dicho agente platinante es cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino, lobaplatino, tetranitrato de triplatino, picoplatino, satraplatino, ProLindaco o aroplatino; dicho Inhibidor de la topoisomerasa I es camptotecina, topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán o belotecán; dicho Inhibidor de la topoisomerasa II es etopósido, daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubicina, epirubicina, idarrubicina, amrrubicina, pirarrubicina, valrrubicina, zorrubicina o tenipósido; dicho antimetabolito es aminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, pentostatina, cladribina, clofarabina, fludarabina, tioguanina, mercaptopurina, 6-mercaptopurina, fluorouracilo, 5-fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur, floxuridina, citarabina, gemcitabina, azacitidina o hidroxiurea; dicho agente alquilante se selecciona entre el grupo que consiste en mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, triazenos, sulfonatos de alquilo, procarbazona, aziridinas; mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, melfalán, prednimustina, bendamustina, uramustina, estramustina, carmustina, lomustina, semustina, fotemustina, nimustina, ranimustina, estreptozocina, busulfán, manosulfán, treosulfán, carbocuoona, tiotepa, triazicuona, trietilenmelamina, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, altretamina y mitobronitol; y dicho antibiótico se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxiurea, antraciclinas, antracenodionas, antibióticos de la familia de Streptomyces, actinomicina, bleomicina, mitomicina y plicamicina; por ejemplo, en el que el agente nocivo para el ADN es uno o más de los siguientes: cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etopósido, temozolomida y radiación ionizante.

MDA-MB-231 combinación de ABT-888 con VE-821 e irradiación

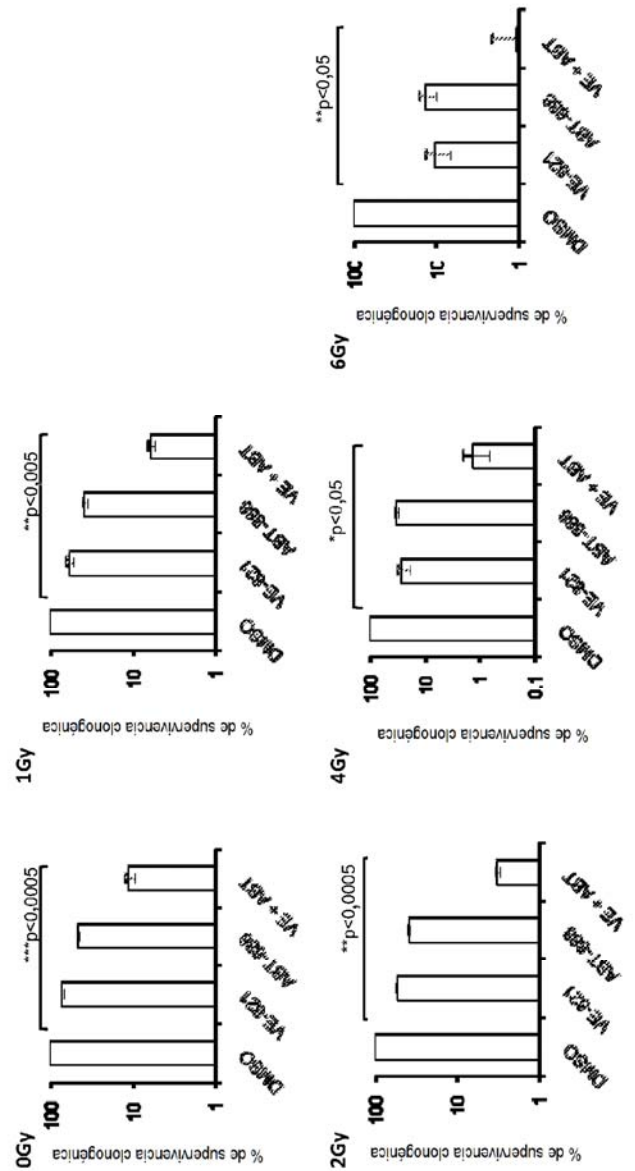
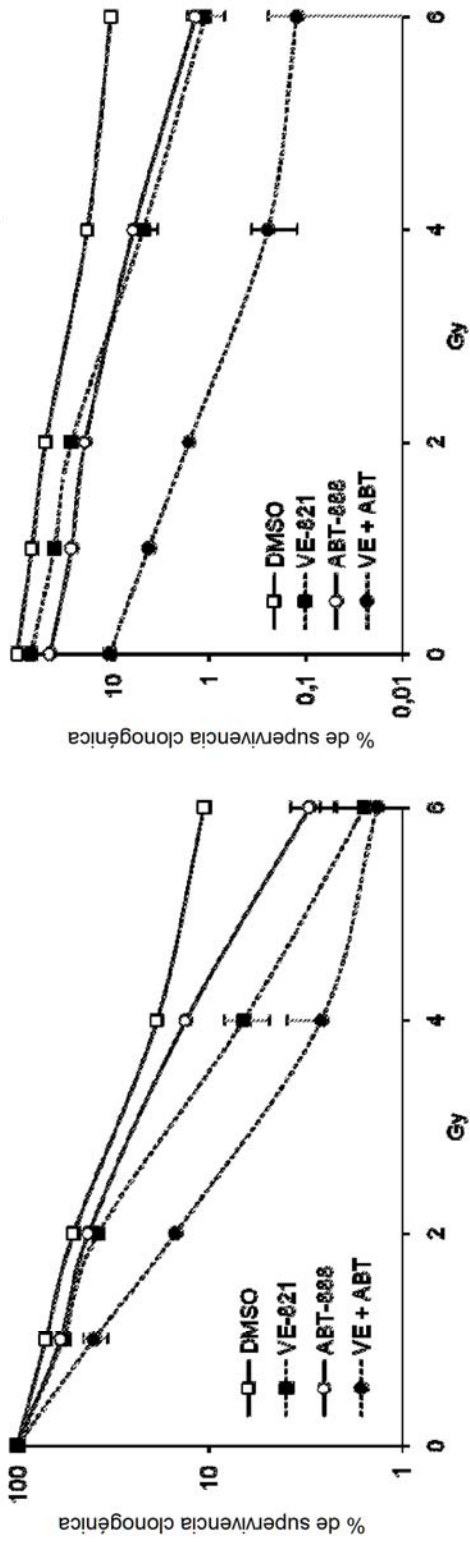


Figura 2

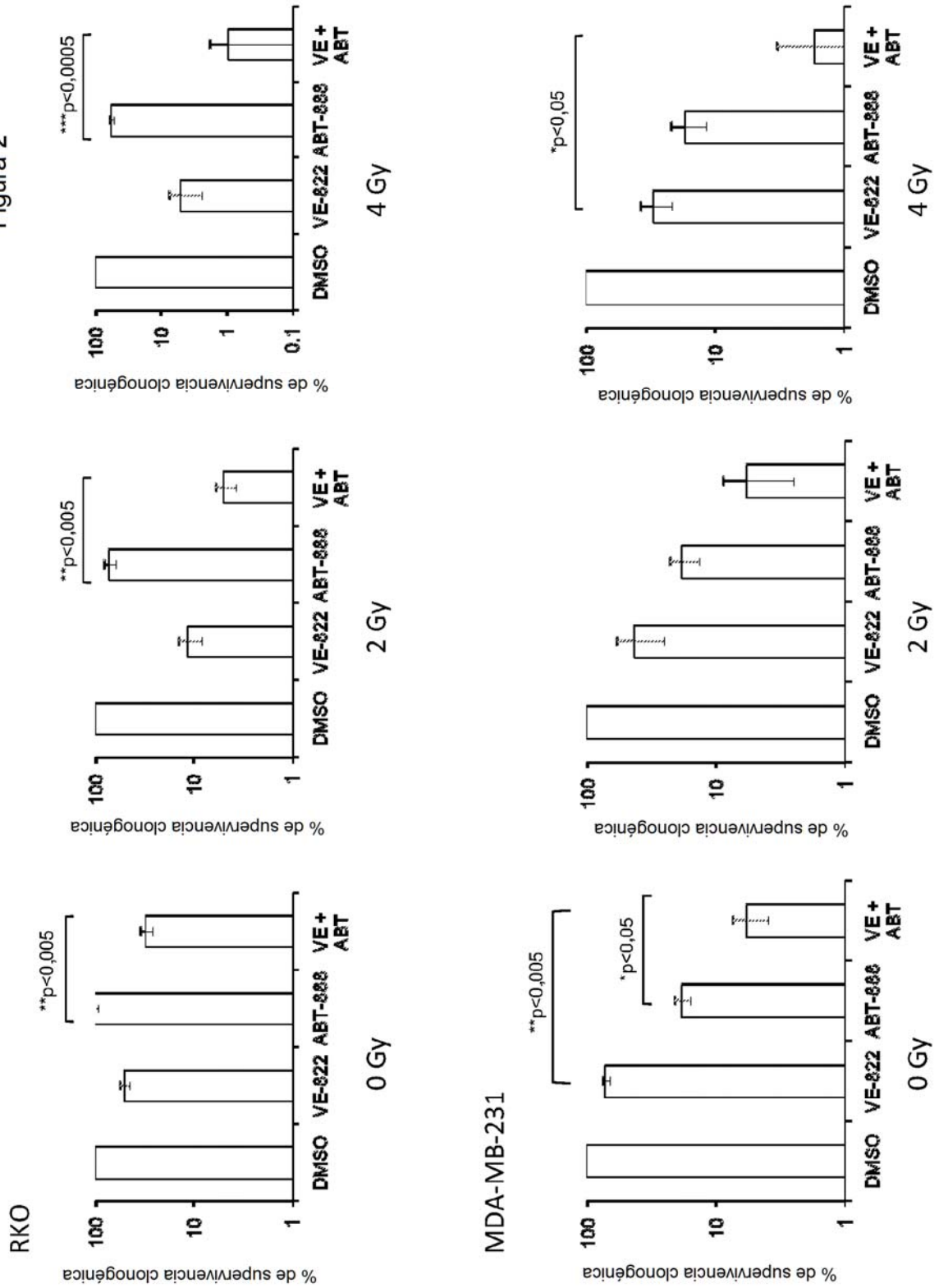


Figura 3

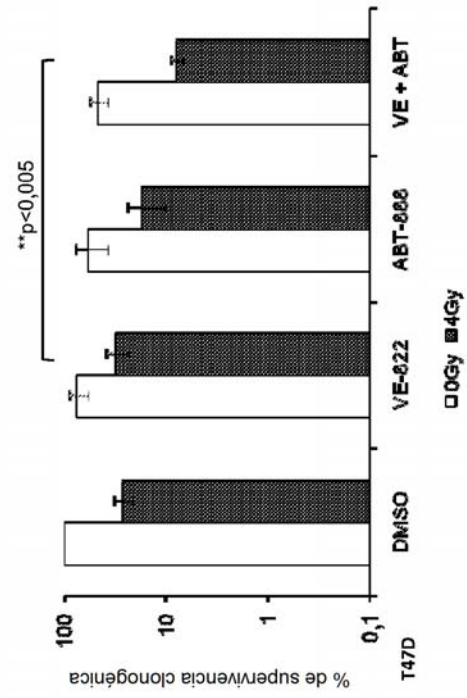


FIGURA 4 (parte 1)

Efectos sinérgicos selectivos para el cáncer de VE-822 con Rucaparib

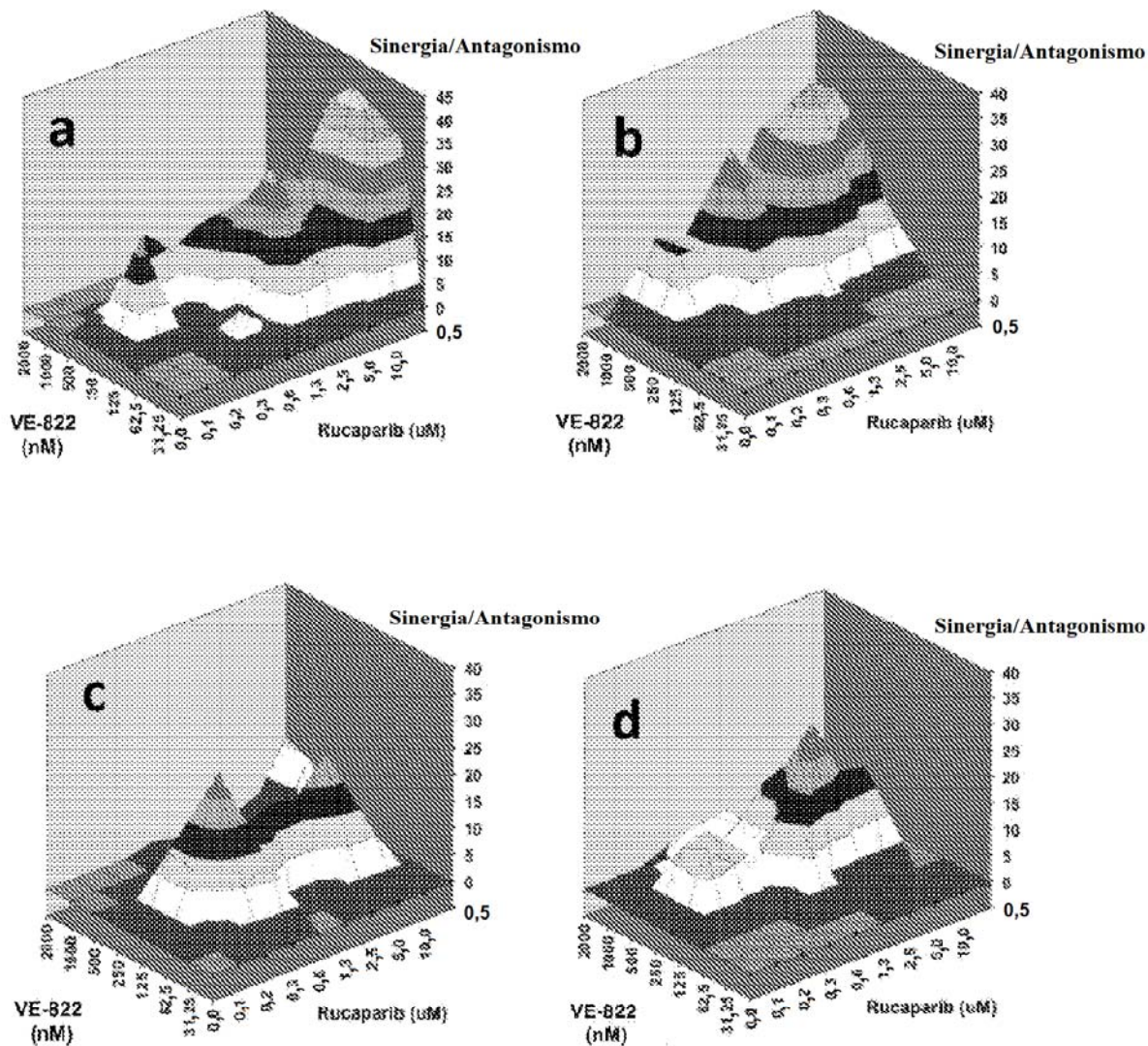


Figura 4. VE-822 sinergiza con el inhibidor de PARP Rucaparib en muchas (pero no todas) las estirpes celulares de cáncer in vitro. Se trataron células de cáncer de pulmón no microcítico H23 (a), osteosarcoma U2OS (b), cáncer colorrectal HCT116 (c), cáncer de mama MCF7 (d) por triplicado con las concentraciones indicadas de VE-822 y Rucaparib durante 96 h, la densidad de células se midió mediante ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfopenil)-2H-tetrazolio (MTS) y la sinergia se analizó en el intervalo de confianza del 95 % con el software MacSynergy II. Se observó un intervalo de sinergia de fuerte (a) a insignificante (g).

FIGURA 4 (parte 2)
Efectos sinérgicos selectivos para el cáncer de VE-822 con Rucaparib

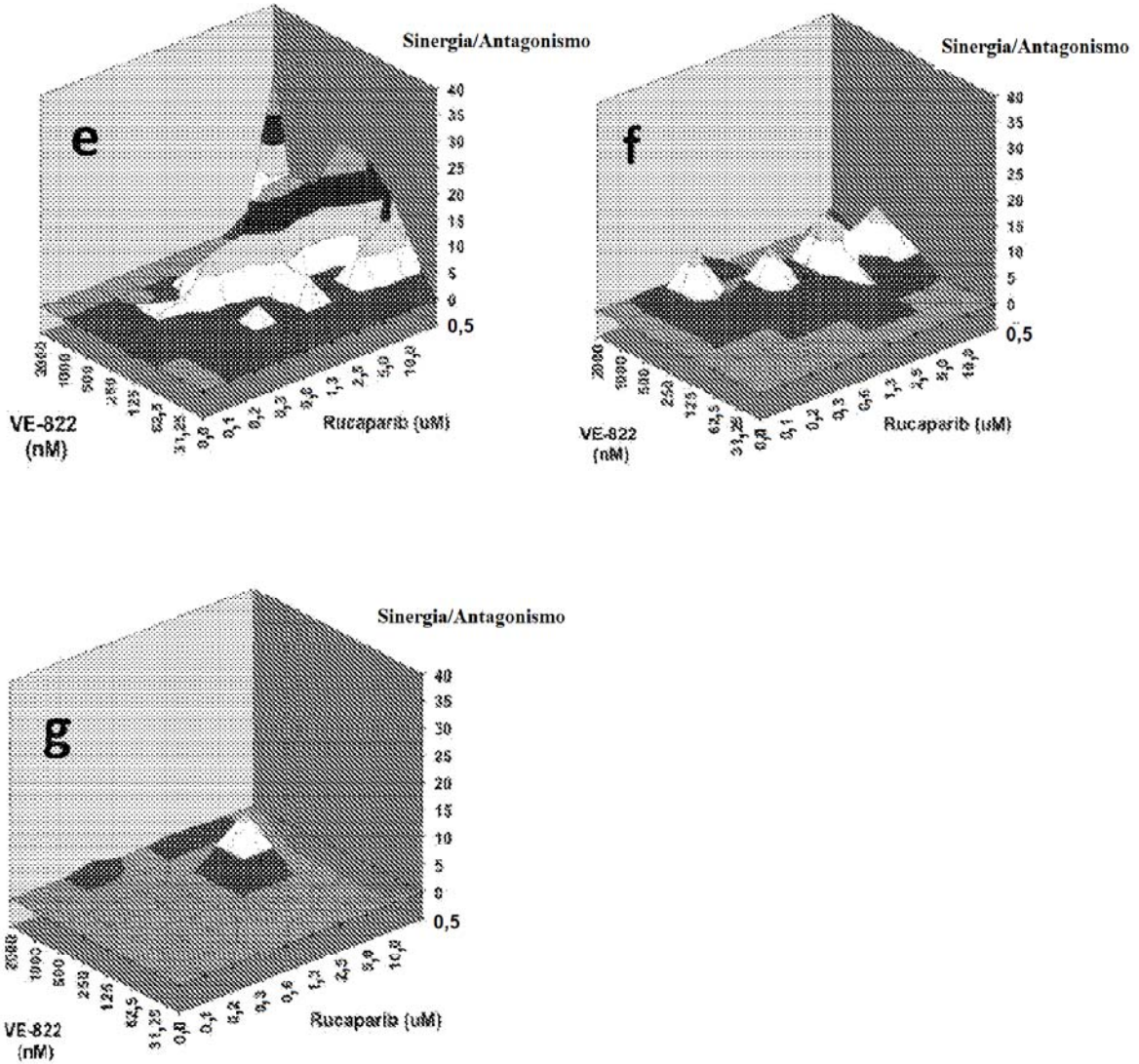


Figura 4. VE-822 sinergiza con el inhibidor de PARP Rucaparib en muchas (pero no todas) las estirpes celulares de cáncer in vitro. Se trataron células de melanoma HT144 (e), cáncer colorrectal HT29 (f) y cáncer de páncreas PSN1 (g) por triplicado con las concentraciones indicadas de VE-822 y Rucaparib durante 96 h, la densidad de células se midió mediante ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio (MTS) y la sinergia se analizó en el intervalo de confianza del 95 % con el software MacSynergy II. Se observó un intervalo de sinergia de fuerte (a) a insignificante (g).

FIGURA 5

Efectos sinérgicos de VE-822 con Rucaparib en células cancerosas y no cancerosas

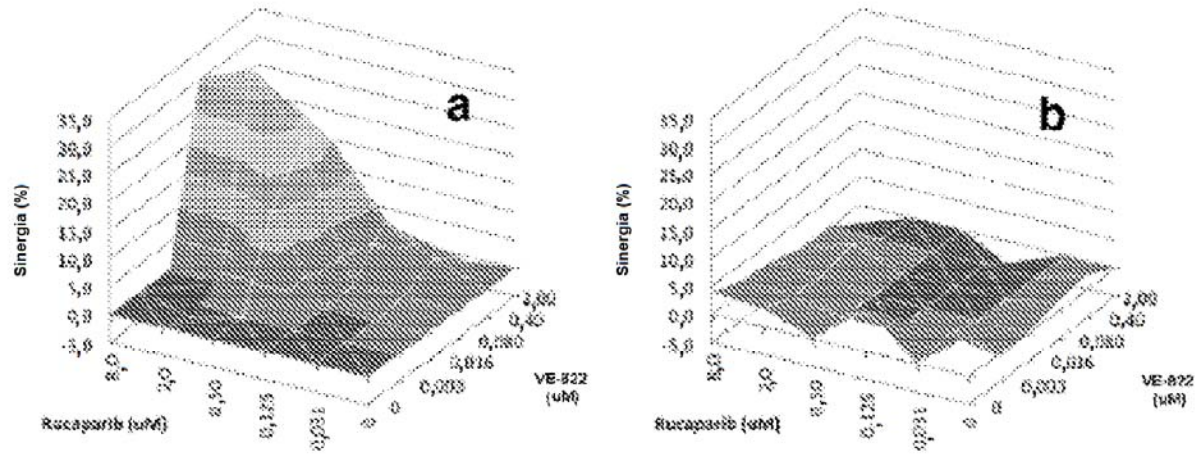


Figura 5. VE-822 sinergiza con el inhibidor de PARP Rucaparib en células cancerosas, pero no en células normales in vitro. Se trataron células de cáncer de pulmón no microcítico H23 (a) y de pulmón normal HFL1 (b) por triplicado con las concentraciones indicadas de VE-822 y Rucaparib durante 96 h, la densidad de células se midió mediante ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio (MTS) y la sinergia se analizó en el intervalo de confianza del 95 % con el software MacSynergy II.

FIGURA 6a

Efectos sinérgicos de VE-822 con Rucaparib y radiación ionizante

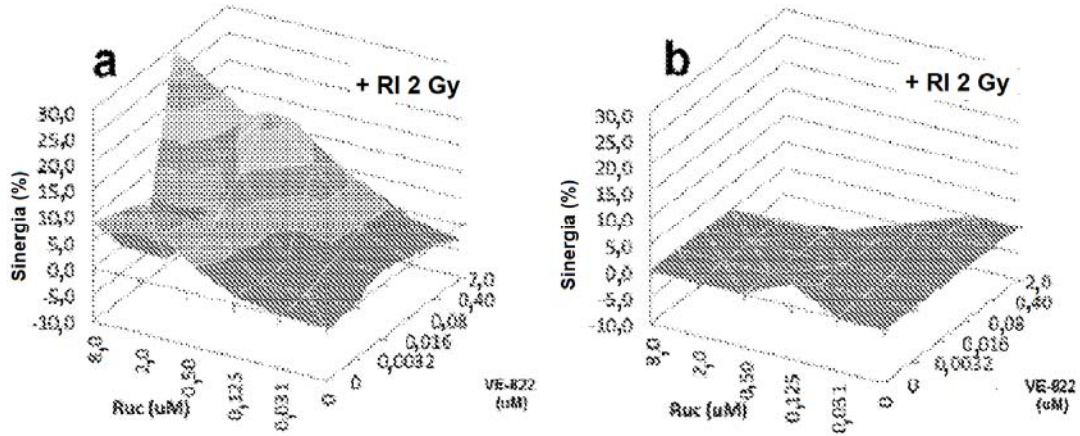


Figura 6a. Efectos sinérgicos selectivos para el cáncer para la combinación de VE-822, el inhibidor de PARP Rucaparib y radiación ionizante (RI). Se trataron células de cáncer de pulmón no microcítico H23 (a) y de pulmón normal HFL1 (b) por triplicado con las concentraciones indicadas de VE-822 y Rucaparib junto con 2 gray (Gy) de RI, la densidad celular se midió después de 96 h mediante ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) y la sinergia se analizó en el intervalo de confianza del 95 % con el software MacSynergy II modificado para estudios de triple combinación (Nguyen et al., *PLOS One* 5: 9332).

FIGURA 6b

Efectos sinérgicos de VE-822 con Rucaparib y Cisplatino

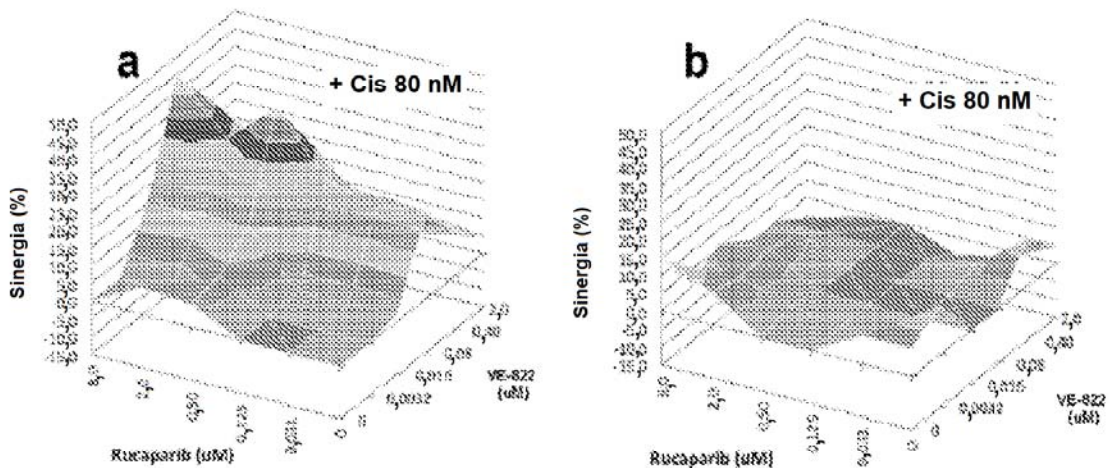


Figura 6b. Efectos sinérgicos selectivos para el cáncer para la combinación de VE-822, el inhibidor de PARP Rucaparib y cisplatino. Se trataron células de cáncer de pulmón no microcítico H23 (a) y de pulmón normal HFL1 (b) por triplicado con las concentraciones indicadas de VE-822 y Rucaparib junto con cisplatino 80 nM, la densidad celular se midió después de 96 h mediante ensayo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) y la sinergia se analizó en el intervalo de confianza del 95 % con el software MacSynergy II modificado para estudios de triple combinación (Nguyen et al., *PLOS One* 5: 9332).